

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR
KÍSÉRLETI FIZIKAI TANSZÉK
FIZIKA DOKTORI ISKOLA

Vizsgálati módszerek fejlesztése és alkalmazása a neurokardiológiai fluktuációk automatizált feldolgozásában

Ph.D. értekezés

Készítette:
Csík Norbert

Témavezető:
Dr. Gingl Zoltán
egyetemi docens



SZEGED

2012

1.	Bevezetés	2
2.	Irodalmi áttekintés	4
2.1.	A kardiovaszkuláris rendszer és mérés technikája	4
2.1.1.	Vérkeringés és szívműködés	5
2.1.2.	Az elektrokardiogram	7
2.1.3.	A vérnyomás mérése	12
2.2.	Fontosabb statisztikai és diagnosztikai mutatók	15
2.2.1.	Statisztikai jellemzők	16
2.2.2.	Fontosabb diagnosztikai mennyiségek	17
2.3.	Csúcsdetektorok	20
2.3.1.	Sztokasztikus komponensek szűrése	20
2.3.2.	Preprocesszor-kernelek	25
3.	Automatizált csúcsdetektor fejlesztése	29
3.1.	Ismertebb módszerek elemzése	29
3.1.1.	Ideálisnak tekinthető jelalakok tesztjei	32
3.1.2.	Rendhagyó jelalakok, artefaktumok tesztjei	33
3.2.	Az előfeldolgozó kialakítása	37
3.2.1.	Nemlineáris transzformáció	37
3.2.2.	A szegmentáló algoritmus	40
3.2.3.	A QRS-detektor algoritmus	48
3.2.4.	Eredmények rövid összefoglalása	53
4.	Alkalmazások	55
4.1.	A potenciális LQT-szindróma kimutatása	55
4.1.1.	Morfológiai jellegzetességek	56
4.1.2.	A TWLI mérése	56
4.2.	ST-elevációs görbe automatizált felvétele	60
4.2.1.	Az iszkémiás prekondicionálás	60
4.2.2.	Az ST-eleváció mérésének vizsgálata	61
4.3.	Állati eredetű minták kiértékelése	67
4.3.1.	Kísérletsorozatok és eredményeik	69
4.4.	Fotopletizmográf alkalmazás fejlesztése	70
4.4.1.	Az EDAQ530 oktatási-kutatási lehetőségei	70
5.	Összefoglalás/ Summary	79
6.	Köszönetnyilvánítás	83
7.	Irodalomjegyzék	84
	Az értekezés alapjául szolgáló- és egyéb közlemények	84
	Felhasznált irodalom	85

1. fejezet

Bevezetés

Az elektrokardiogram (EKG) a kardiológiai diagnosztika egyik legszélesebb körben alkalmazott biológiai jele, mely a szív biopotenciáljának invazív vagy gyakrabban nem invazív (bőrfelületi) mérésével nyerhető. Jellegzetességei, fluktuációi alapján az alany általános kondíciójáról, kórelőzményekről, az akut állapotról vagy rejtett örökletes betegségekre való hajlamról is levonhatók számszerűsíthető következtetések [1-4, A2-A7, B2-B7].

Az EKG analízis egyik legfontosabb és legnehezebb problémája a vizsgálatok kiindulópontját képező QRS-komplexusok, illetve az azokon belül található R-csúcsok hatékony gépi azonosítása. A jel kváziperiodikus jellegű, sztochasztikus vonásokkal tarkított, miközben az informatív események alakja – mint biológiai jellemző - függ az egyéntől, a mérési pont pozíciójától, esetleg a kóros állapottól vagy kórtörténetétől is.

Számos detektálási módszer, preprocesszor terjedt el a gépi kiértékelés területén, mint pl. differenciáló módszerek [5-7], neurális hálózatok [8], szupport vektor gépek [9], Wavelet-, Hilbert-, ill. hibrid szűrőrendszerek [10-14], rejtett Markov modellek és ICA-PCA [1] dekompozíció alapuló eljárások.

Az említett eljárások hatékonyságának csaknem egyetlen korlátja a jelet terhelő zaj illetve az EKG-ra általánosan jellemző morfológiai változatosság. Az utóbbi idők kutatásai erős fókuszba helyezték a wavelet-alapú szűrők alkalmazásait, melyek igen jó kiemeléssel rendelkeznek, ám nagy számításigényük mellett sem hoztak megnyugtató eredményt: az előbbi lehetőségek jól megválasztott kombinációi robusztus működésűek, de általában a jellel kapcsolatos további feltételek teljesülését is megkívánják (alacsony, vagy ismert paraméterekkel rendelkező zavarkomponens; konkrét vagy időben kevésbé változó morfológia; szabályos jelalak, többszörös mérések, stb.) [1, 5-13].

A gyakorlatban gyakran találkozhatunk olyan regisztrátumokkal – leginkább invazív mérés technika alkalmazásakor vagy állatkísérletek esetén – melyek a normál EKG-hoz képest szélsőségesen eltérő jegyeket mutatnak: lokális, erős jelhibákat, skála- és morfológia-változásokat, erős alapvonal ingadozásokat, esetleg a kiértékelhetőség értelmezését még éppen nem zavaró túlvezérléseket tartalmaznak. Előfordul, hogy a teljes QRST szakaszból megbízhatóan csak az R azonosítható, mely még önmagában is számos kardiológiai állapotmutató alapja [1-4].

A jel előbb említett tulajdonságait legtöbbször az eltérő elektromos tulajdonságú szövetek érintése vagy az alany izommozgása okozza, melyek a felvételek protokolljának gondos tervezése mellett sem küszöbölhetők ki teljesen. Invazív mérés esetén az önálló

eseményként is értékelhető hibák előfordulása nagy alapossággal kivitelezett mérés esetén is átlagosan 10-20% között mozog, emiatt az ilyen minták feldolgozása legtöbbször teljesen manuálisan történik.

Az R-csúcsokat időben a vérnyomás maximumai követik, melyek szintén jól mérhető biológiai jelek. Alakjuk, jellemzőik, dinamikájuk fontos diagnosztikai információforrás [1, 14-15]. A QRS-komplexusokhoz képest kevesebb spektrális komponenssel rendelkeznek, stabilabb, determinisztikusabb vonulatok jellemzik, de fiziológiájuk révén időben kevésbé lokalizáltak. Az EKG jel csúcsaival a vérnyomás maximumai magas korrelációt mutatnak [15-16], ám a lapult maximumhelyek értelmezése, illetve az érrendszer állapotától is függő alaki tényezők hatása pontosságát az EKG alá rendeli.

A vérnyomásgörbe alakjáról és ezen keresztül az EKG-t jellemző fluktuációk természetéről legkönnyebben pletizmográfiai módszerekkel lehet információt szerezni. Az optikai úton működő fotopletizmográfok olyan – általában kompakt, kisméretű - eszközök, melyek elfogadható pontossággal szolgáltatnak információt szívfrekvenciáról, vérnyomásról, annak dinamikájáról [15-18]. Ezek az alkalmazások a magasan integrált technológiák terjedésével az utóbbi időben nemcsak a klinikai gyógyászatban, hanem az oktatásban és a magánszférában is egyre népszerűbbek hordozhatóságuk és alacsony áruk révén.

Munkám egyik fő célja egy olyan nemlineáris szűrőrendszerrel rendelkező, adaptív csúcskereső módszer kifejlesztése és bemutatása, amely egyszerűsége mellett kevésbé érzékeny a zajokra és hatékonyan használható emberi és állati eredetű EKG felvételek fluktuációinak automatizált jellemzésére (RR-fluktuáció, T-hullám variabilitás, stb.).

Az eljárás kialakítása mellett, annak három olyan kutatási területre vonatkoztatott adaptációját, alkalmazhatóságát ismertetem, amelyekkel doktori képzésem alatt kapcsolatba kerültem.

Kitérek az LQT-szindrómában prediktívnek tartott TWLI származtatott paraméter vizsgálatára, technikai körülményire, eredményeire.

Bemutatom azt a kiértékelő modult, mely az ST-elevációs görbét automatikusan képes felvenni invazív eredetű (koronáriás prefúziók során nyert) minták esetén, lehetővé téve az informatívabb „beat-to-beat” alapú méréseket.

Ismertetem az algoritmus állati (nyúl) eredetű mintákra való adaptálhatóságát, mely ezáltal hatékony eszközt nyújtott a farmakológiai állatkísérletek során nyerhető fluktuációparaméterek vizsgálatában.

A dolgozat utolsó fejezeteként az oktatásba már bevezetett, nyílt forrású, általános célú mérőműszer (EDAQ530) kommunikációs protokolljára épülő, a vérnyomás dinamikájának és ezen keresztül az EKG fluktuációinak folyamatos monitorozásra képes fotopletizmográfiai alkalmazást mutatok be. Az általam fejlesztett nyílt forrású technológia a műszer felhasználási határait kiterjeszti ki, elérhetővé téve, hogy az demonstrációs, oktatási és kutatási igényeket is kiszolgáljon, immár nemcsak a műszaki, hanem az orvostudományban is.

2. fejezet

Irodalmi áttekintés

2.1. A kardiovaszkuláris rendszer és méréstechnikája

Szervezetünk működésének makroszkopikusan megjelenő elektromos jellemvonásai általában elemi iontranszport-folyamatok szuperpozíciójaként értelmezhetők, melyek e tekintetben fontos információt hordoznak a kérdéses terület anyagcseréjét, vitalitását illetően.

Különösen fontos az olyan általános értelemben vett biopotenciálok diagnosztikai leképezése (pl. a szív elektromos potenciálja vagy vérnyomás), melyek kóros megváltozása vagy előre jelezhető gyengülése az élettel nem összeegyeztethető változások közelgő megjelenésre utalnak.

Kutatásaim során elsősorban emberi, másodsorban állati eredetű neurokardiológiai jelekkel foglalkoztam, melyeket több kutatócsoporttal (Szegedi Szív és Érsebészeti Klinika Intenzív Osztályával, a Szívkatéteres Laborral, valamint a Farmakológiai Kutatócsoporttal) kapcsolatba kerülve eltérő szempontok alapján kellett megfigyelnem és kiértékelnem.

Dolgozatomat az ezeken a területeken szerzett ismeretek és tapasztalatok alapján építettem fel, kitérve az egyes esetekben felmerült speciális igények lényegére és azok módszertani kielégítésére.

A regisztrátumok értelmezéséhez elengedhetetlen a mögöttes fiziológiai folyamatok ismerete, ezért elsőként a biológiai jelek élettani háttéréről adok áttekintést.

Az említett területek méréseinek technikátörténeti vonatkozásai után a regisztrátumok feldolgozásával kapcsolatos fontosabb matematikai (statisztikai) és diagnosztikai jellemzőkről (biomarkerekről) ejtek szót.

A következő fejezetet előkészítve végül az EKG-jelek zajkomponenseire, majd ezzel kapcsolatosan az elterjedtebb spektrális- és időtartományban működő szűrőmódszerekre térek ki.

Az áttekintés utolsó szakaszában az ismertebb csúcsdetektor módszerek preprocessor-transzformációit ismertetem, majd a 3. fejezetben megkezdem az általam fejlesztett csúcsdetektor bemutatását.

2.1.1. Vérkeringés és szívműködés

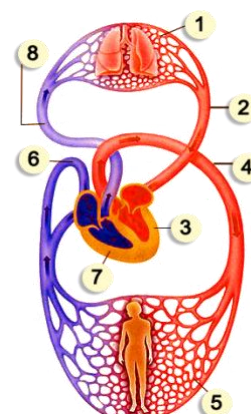
A testünket alkotó szövetek tápanyagellátását a kardiovaszkuláris rendszer biztosítja, mely emellett a metabolizmus bomlástermékeit is elszállítja. A vérkeringés első helyes értelmezése William Harvey nevéhez fűződik, két sorosan kapcsolódó zárt alrendszert azonosítva, melyeket a központi szerepű szív működtet.

A jobb kamrától (RV – Right Ventricle) a bal pitvarba (LA – Left Atrium) tartó hálózatot (1. ábra, 7-8-1-2-3) *kis vérkörnek* vagy *tüdőkeringésnek*, a bal kamrától (LV – Left Ventricle) a jobb pitvarig (RA – Right Atrium) terjedőt (1. ábra, 3-4-5-6-7) pedig *nagy vérkörnek* vagy *szisztémás keringésnek* nevezzük [19-21].

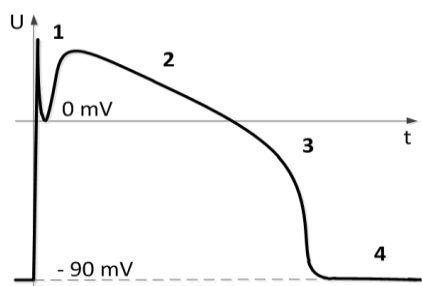
A kis vérkör a szövetekből visszatérő, oxigénszegény, széndioxidban gazdag vért a tüdőbe szállítja, ahol diffúz folyamatok következtében a gázok koncentrációinak aránya megváltozik. A nagy vérkör javarészt a szövetek anyagcsere-folyamataiban vesz részt.

A szív oxigén-ellátását az azt körbeölelő koronária-rendszer biztosítja: a bal oldalon a főérből ered az anterior (mellkashoz közelebbi) oldalt ellátó LAD (*left anterior descending*) és a laterális területekért felelős CX (*left circumflex*). Jobbra a szív jobb és posterior (hátdali) régióit kiszolgáló RC (*right coronary*) található. A vérkeringést a szív ritmikus összehúzódása (szisztolé) és elernyedése (diasztolé) tartja fenn, melyet neurológiai hatások szabályoznak, ill. váltanak ki.

A szív izomsejtjeit összetett molekuláris iontranszport-folyamatok működtetik. Nyugalomban a sejtek belseje (intracelluláris tér) 80-90 mV-tal negatívabb az azt határoló membrán külső felszínéhez (extracelluláris tér) képest; ezt a depolarizált állapotot a sejtműködésben résztvevő ionok (K^+ , Na^+ , Cl^-) koncentrációja alakítja ki. Az aktivitást a potenciál megváltozása, az ionok térbeli eloszlásának erősen inhomogénné való időfejlődése váltja ki, melyet a szomszédos sejtek hasonló állapota indukál. A folyamatot jellemző ún. akciós potenciál (action potential - AP) evolúcióját egy ciklusban a 2. ábra szemlélteti.



1. ábra.
A kis- és nagy vérkör
(Forrás:[31])

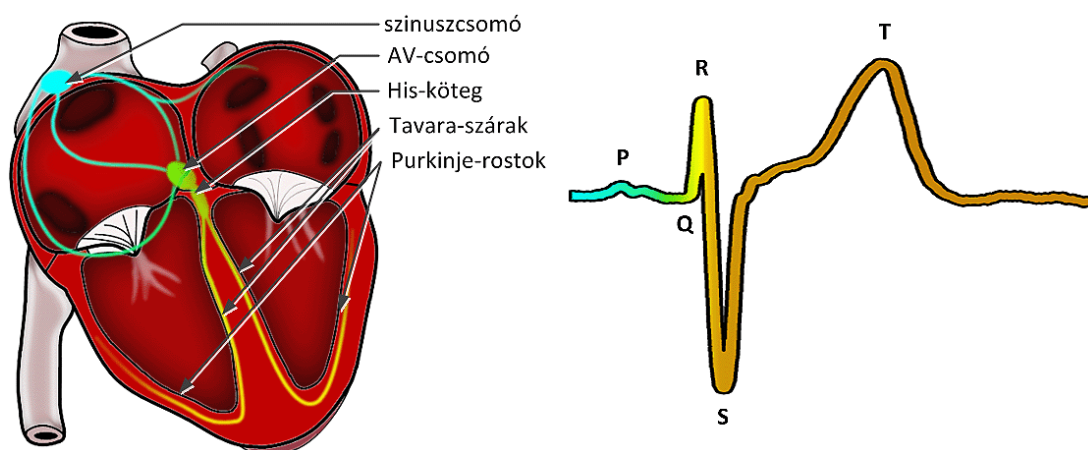


2. ábra. Az akciós potenciál jelleghelyes időbeni változása. Külső inger a nyugalmi potenciált pozitívabbá teszi, mely az aktivációs küszöböt meghaladva megnyitja a nátrium-, majd 0,2-0,3 ms késéssel a kalcium-csatornákat. A sejt pozitív ionjainak aránya megnövekszik, bekövetkezik a depolarizáció (1). Ezt követően káliumionok lépnek ki (repolarizáció), melyet a transzport végeztével a továbbra is belépő kalcium- és nátriumionok egyenlítenek ki (további depolarizáció). A folyamatot ebben a fázisban egy lankás vonulat (2), majd egy késői repolarizációs szakasz (3) követi, mely során a Na-K-pumpa helyreállítja a nyugalmi potenciált. A következő aktivációig az állapot stabilizálódik (4).

A szív elsődleges ingerképző pontja a jobb pitvar felső térfelén található SA- (sinoartial) vagy szinuszcsomó, mely alapvetően a szinuszritmus kialakításáért felelős. Az ingerület hullámait specializálódott pacemaker-sejtek keltik, melyek felépítésüknél fogva rögzített periodicitású ütemet biztosítanak (átlagos esetben 0,8-1,6 Hz).

A szívizomsejteket kis villamos ellenállású szövetek kötik össze, így az ingerület a szomszédos sejteken keresztül az egész pitvarizomzatot bejárja és azt összehúzódnásra készíti. A pitvarok és kamrák azonban elektromos értelemben szeparáltak, az egyetlen vezetőképes kapcsolat a két térfél között az ún. atrioventrikuláris- vagy AV-csomó. A bioelektromos jel itt koncentrálódik ismét továbbhaladása előtt. Működése százszor lassúbb, mint az előző szakaszé, ez biztosítja a lehetőséget az impulzus számára a kamrák előtti szinkronizációra. A terület emiatt a szív másodlagos ingerképző központjaként is említhető.

A kamrákba egy speciális ingervezető rendszeren, a His-kötegen keresztül jut el az ingerület. Az információ útja ezután kettéválik a szeptumban, a jobb és bal oldali kötegben - együttesen a Tawara-szárokban - haladva tovább. Ezek a szívfalban végződnek, a felszín felé a legyezőszerűen szerteágazó Purkinje-rostokban teljeseznek ki. A vezetési sebesség itt jóval gyorsabb, ezáltal az ingerület csaknem egyidejű, impulzusszerű hullámként indul útjára a kamra belső felülete (endokardium) felől a külső felülete (epikardium) felé.



3. ábra. Az ingerület terjedése a szinusz-csomóból indulva, a pitvarokat bejárva a His-kötegit, majd onnan a Tawara-szárok mentén a Purkinje-rostokig. A makroszkopikusan is mérhető jelalak, a jellegzetes QRST-vonulat egyes fázisait a megfelelő színek azonosítják.

A szívfal rostjai az ingerület mentén eltérő vezetési tulajdonságokkal rendelkeznek, emiatt a felszínhez közeledve az akciós potenciál hossza csökken. Ritkán előfordulhat, hogy az egyre hosszabb nyugalmi fázis elegendő alapot szolgáltat egy másodlagos forrásból származó gerjesztés kibontakozásához, az extraszisztolé megjelenéséhez. Ez szintén összehúzódnás az érintett régió szöveteiben, de mint szív ciklus többnyire nem teljes. Normál esetben, szisztolés fázisban a szív refrakter állapotban van, további ingerekre nem érzékeny.

A szívfrekvenciát alapvetően az SA-csomó korlátozza, de azt a központi idegrendszer, ezen belül az autonóm idegrendszer is felügyeli. A szívhez közelebb az artériák módosult sejteket, baroreceptorokat tartalmaznak, melyek folyamatos információt szolgáltatnak a neurológiai rendszer felé a vérnyomást illetően. Az aktuális igénybevétel kielégítését két

párhuzamosan munkálkodó, egymással ellentétes értelmű neurokardiológiai (baroreflex-) alrendszer szabályozza a szívfrekvencia növelésével vagy csökkentésével.

A szimpatikus rendszer stressz esetén válik meghatározóvá. Növeli az ütések számát, ezzel párhuzamosan gyorsítja az ingerülettovábbító hálózat depolarizációs hullámfrontját és növeli az összehúzódások mechanikai erejét is. A szimpatikus hatások a stressztől számítva nagyjából 15 s alatt fejlődnek ki.

A paraszimpatikus rendszer a szimpatikus hatásokkal ellentétes jelentőségű folyamatokat irányít. Főként az egész testet érintő nyugalmi időszakban (pl. alvás, mély gondolatok alatt) aktív. Közvetlenül a szívfrekvencia és az AV-csomó vezetőképességének csökkentését végzi. Működése gyorsabb, mint a szimpatikus rendszeré, akár egyetlen másodperc is elegendő aktivitásának kibontakozásához.

Bár az eredő állapotot a két alrendszer párhuzamos működése biztosítja, egyik vagy a másik teljes hiánya esetén is a szívfrekvencia bizonyos értékek között stabilizálódik (inaktív szimpatikus rendszer esetén 50 bpm (beat per minute), inaktív paraszimpatikus rendszerénél pedig közelítően 120 bpm). Mindkét rendszer kiiktatása esetén az átlagos ütem 100 bpm endogén frekvencia körül normalizálódik, ami normál esetben a paraszimpatikus rendszer állandó „fékező” hatására utal. A megfelelő állapotváltozás eléréséhez a két rendszer egymást segítve működik, a szimpatikus befolyás erősödésekor a paraszimpatikus gyengül és fordítva. Tulajdonságaik, állapotuk vizsgálata kórosan magas vagy alacsony, esetleg instabil szívfrekvencia esetén irányadó.

2.1.2. Az elektrokardiogram

Történeti áttekintés

A biológiai szervezetek elektromossággal való élettani kapcsolatát – hogy az izomműködés elektromos hatásokkal stimulálható - Luigi Galvani demonstrálta elsőként állatkísérletekkel 1786-ban.

Az 1800-as évek elején Carlo Matteucci azt a sejtését publikálta, miszerint a szív működés által kiváltott potenciálingadozás mérhető, ám ezt bizonyítani csak Emil Du Bois-Reymondnak sikerül 1843-ban, mikor az általa fejlesztett galvanométerrel elsőként azonosítja a szív ciklus nevezetes pontjait.

Az első emberi elektrokardiogram Waller (1887) nevéhez köthető. Nem sokkal később Willem Einthoven lényegében lefekteti a ma is alkalmazott mérési eljárás elvi alapjait. Az elektrokardiogram (EKG) elnevezés is tőle származik. Méréseiben 3 végtagi elektródát használt (L - bal kéz, R - jobb kéz és F - bal láb), amit Einthoven-háromszögnek vagy Einthoven elvezetéseknek is nevezünk.

1942-ben Emanuel Goldberger bevezeti a ma is használatos 12-elvezetéses EKG-t, melyet később Wilson pontosít [21-22].

Az 1990-es évektől a szív potenciáljának testfelszíni térképezése is kutatás tárgyát képezi [21]. 1993-ben megjelenik a korábbinál informatívabb 15 elvezetéses EKG [23], 2000-től pedig az elterjedt 12-csatornás rendszer távfelügyeleti alkalmazásait (holter, ambiens felügyeleti rendszerek) fejlesztik tovább [24].

2003-tól kifejlesztik az első magasan integrált EKG front-end chipek családját [25], mely néhány év alatt a jelenlegi professzionális eszközök alapelemeként vált elfogadottá. Tartalmazza az egyes csatornák mintavevő-tartó áramköreit, erősítőit alul- és felülvágó anti-aliasing szűrőit, mintavevő áramköreit. Digitális kimenete közvetlenül alacsony zajjal rendelkező EKG-csatornaadatokat szolgáltat, melyek minden szempontból kimerítik napjaink technológiai lehetőségeit. További perifériákkal kiegészítve (jelfeldolgozó és kijelzőkezelő célhardver, mikrovezérlő) újabb funkciók, mint pl. fejlett kommunikációs protokollok, vagy célzott digitális szűrés válnak elérhetővé [26].

2004-től egyre több ingyenesen elérhető, szabad felhasználású forráskód jelenik meg az ECG-jelek felismerésére, szűrésére [27-28].

2010-től tablet PC-khez és okostelefonokhoz jelennek meg mikroalkalmazások, EKG mérésre alkalmas kiegészítők és programok.

Az eszközök drasztikus méretcsökkenése és magasan integrálható alapelemei a lehetséges felhasználások palettáját és a hordozhatóságot bővítik. A közeli jövő technológiai várhatóan a terület további töretlen fejlődését fogják biztosítani.

Az EKG-jel elméleti háttere

A szívizomban megjelenő sejtszintű, változó polarizációs állapotok makroszkopikusan elemi időfüggő elektromos dipólusok szuperpozíciójaként, egyetlen időben változó irányú és nagyságú dipólusként jelenik meg. A dipólus-modell a keletkező dinamikus potenciálteret egyetlen potenciálvektorral, a szívvektorral jellemzi. Az egyszerűsített elvi szerkezet könnyen kezelhető tárgyalásmódot és szemléletes leírást nyújt a vektorkardiográfia és az elektrokardiográfia területén [1].

A modell szerint a test felszínén mérhető potenciál nagyságát csak a szívvektor a mérési pont felé eső vetülete határozza meg, magát a torzót egy szívközpontú homogén anyagú és egységes vezetőképességgel rendelkező gömbbel közelíti.

A felszín tetszőleges pontján mérhető potenciál a (homogén, izotróp, R -sugarú gömbi vezetőre felírható) Laplace-egyenlet megoldása $\Phi(t)$ szolgáltatja:

$$\Phi(t) = \frac{3|\mathbf{M}(t)| \cos(\varphi(t))}{4\pi\sigma R^2} \quad (2.1.1.)$$

alakot ölti (\mathbf{M} - a szívvektor nagysága, φ - a gömbi középpontot és a mérési pontot összekötő vektor és szívvektor adott pillanatban bezárt szöge, σ - pedig a gömb anyagának vezetőképessége). A gömbi torzó bármely két (A, B) pontja közötti feszültség a

$$V(t) = \mathbf{M}(t) \cdot \mathbf{L}_{A,B}(t) \quad (2.1.2.)$$

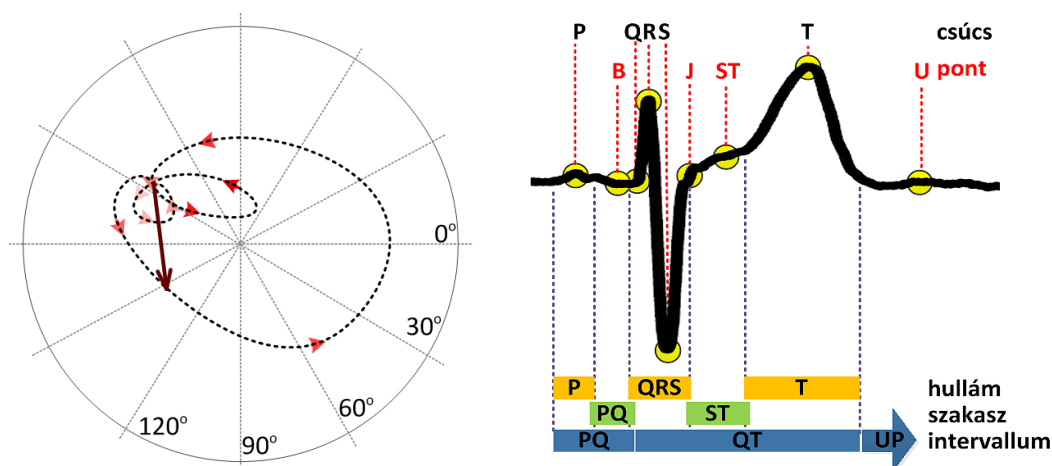
összefüggéssel határozható meg, ahol $\mathbf{L}_{A,B}$ a két pontot összekötő vektor. Érdekes még egy, a test lehető legtávolabbi pontjai (karok, lábak) által reprezentált referenciapotenciált (CT , central terminal) is definiálni:

$$\Phi_{CT}(t) = \Phi_{RA}(t) + \Phi_{LA}(t) + \Phi_{LL}(t) \quad (2.1.3.)$$

ahol RA - a jobb kézfej, LA - a bal kézfej, LL - a bal lábfej potenciálszintjét jelöli. Az unipoláris elvezetések jelei ettől az általános potenciálszinttől való különbségként értelmezhetők.

A szív ciklikus depolarizációs és repolarizációs tevékenysége a potenciálvektor folyamatos, jellegzetes trajektóriáját (4. ábra) hozza létre a háromdimenziós térben.

Különböző, az egyes elvezetéseknek megfelelő szögekből figyelve a potenciálvektor vetületeit, a gyakorlatban jól ismert EKG-jel kissé eltérő alakjai adódnak, melyek nevezetes pontjai, szakaszai (4. ábra) a szív működés biológiai folyamatainak lenyomatai.



4. ábra. A szívvektor trajektóriája és a szív ciklus nevezetes pontjai. A P-hullám a pitvari aktiváció kezdetét, a PQ-szakasz a pitvarok egészére kiterjedő ingerületi állapotot, a QRS-komplexus a kamrai depolarizációt és a pitvari repolarizációt, az ST-szakasz a kamrák maximális ingerületi állapotát, a T-hullám pedig az ezt követő kamrai repolarizációt jellemzi.

A QRS-komplexus kiinduló, nulla potenciálszintjének - az ún. izoelektromos szintnek - a B-pont felel meg, mely ideális esetben a PQ-szakasz legkisebb változékonyságú területe is egyben. A teljes regisztrátum B-pontjait összekötő folytonosnak képzelt időfüggvény az alapvonal (*baseline*), melynek ingadozását a mérési elrendezések igyekeznek minimalizálni, mert csökkentheti a gépi kiértékelés hatásfokát.

A J-pont lényegében a QRS-komplexus végét azonosítja, az ezt követő ST-szakasz pedig elméletileg ismét az alapvonalra fekszik fel (maga az ST-pont a szakasz legkisebb abszolút meredekségével rendelkezik, a szívizomsejtek plató fázisát jeleníti meg) [19]. Az U-pont az általában nehezen azonosítható, ritkán megjelenő U-hullám csúcsa, mely többnyire az UP-intervallum elején található.

Egészséges, nyugalmi állapotban lévő felnőtt esetén az alábbi, 1. táblázat tartalmazza az egyes szakaszok jellemző időtartamait. Fontos megemlíteni, hogy a klinikai gyakorlatban az ún. „fehér köpeny” hatás miatt (idegi alapú izgalom, félelem) ezek az alapértékek csak ritkán figyelhetők meg.

Elnevezés	Időtartam
P-hullám	100 ± 20 ms
PQ-, PR-intervallum	160 ± 40 ms
QRS-hullám	120 ± 20 ms
QT _c (Bazett-korrigált QT) -hullám	400 ± 40 ms

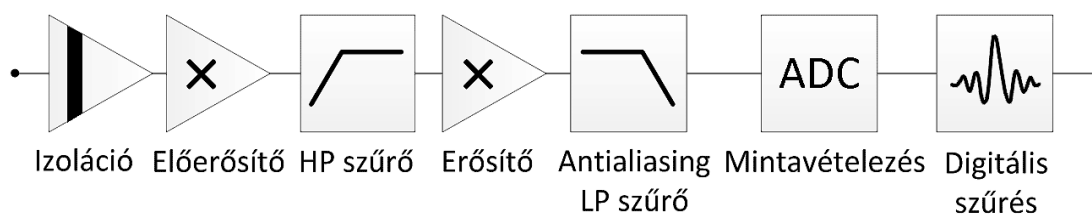
1. táblázat. Jellemzőbb vonulatok időtartamai

Az RR-távolság egyénenként és a neurológiai állapottól függően is széles határok között (800 ± 400 ms) változik, ezért a QT-szakasz ettől függetlenül, általános jellemzésére az (1. táblázatban is megjelenő) QT_c korrigált QT-intervallum használata terjedt el. A normál EKG-jel esetében egyik leggyakrabban használt korrekciót a Bazett-formula definiálja (2.2.4), míg szélsőséges esetekre további korrekciók is léteznek [1].

$$QT_c = \frac{QT [s]}{\sqrt{RR [s]}} [ms] \quad (2.1.4.)$$

Az EKG-jel mérése

A szívvektor által reprezentált potenciál mérése különböző pontokban, csatornánként történik, melyek az alábbi elvi felépítéssel rendelkeznek (5. ábra):



5. ábra. Az elektrokardiogram mérésének blokkvázlata. (Balról jobbra: Izoláció – az áramkör és a páciens galvanikus leválasztása; Előerősítő – az alapjel szinterősítése; HP (*high pass*)-felüláteresztő szűrő, az egyenáramú komponens eltávolításához; Erősítő – a szűrt jele szinterősítése; Antialiasing LP (*low pass*) szűrő – magas frekvenciák eltávolítása a mintavételezési tételnek megfelelően; ADC (*analog-digital converter*– analóg-digitális átalakító; Digitális szűrés: szoftver oldali szűrő-alkalmazás az immár digitális adatokkal reprezentált jel minőségének kondicionálására.)

A balesetvédelmi előírások a mérőműszerek kialakítása kapcsán erős követelményeket támasztanak, a berendezések a szövetekkel, kardiális testnedvekkel elektromos szempontból csak nagy impedancián keresztül, galvanikus leválasztás mellett érintkezhetnek. Invazív vizsgálat esetén (pl. több műszer eltérő földpontjának találkozásakor) a kialakuló, akár $10 \mu A$ -t meghaladó áram is mikrosokkot, ventikuláris fibrillációt okozhat.

A mérhető jel nagysága általában mV tartományba esik, ezért a következő fokozatokat is figyelembe véve az alapjel intenzitásának növeléséhez többnyire előerősítő tag szükséges. Mivel a jel itt még szűretlen, az erősítés mértéke az egyenáramú komponens miatt nem lehet nagy (2-10-szeres).

A felüláteresztő (*high pass*) szűrő a jelentéktelen, alacsony frekvenciás (itt 0,5 Hz alatti) komponensek eltávolítására szolgál. Az EKG általános, informatív spektrális tartománya 0,05-200 Hz, de egyes speciális kutatási területek 0,01 Hz-től egészen az 500 Hz feletti összetevőkre is kiterjedhetnek.

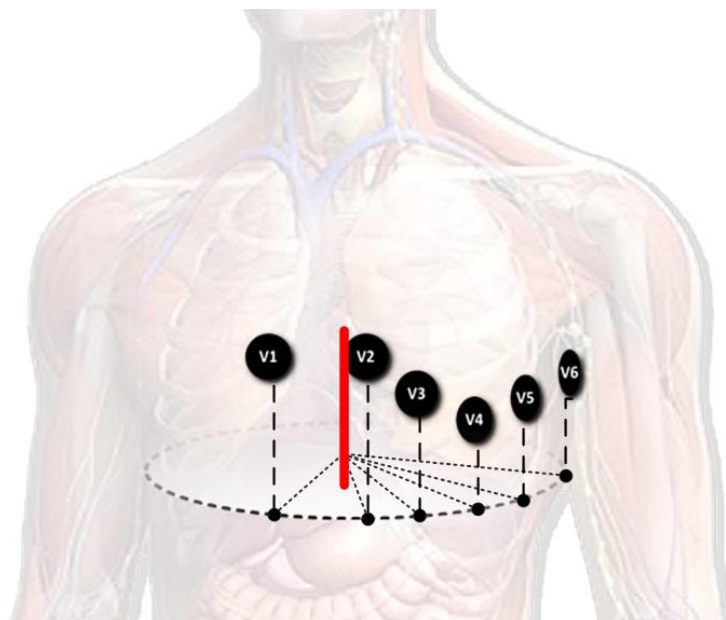
A jelet az AD-konverter bemenetéhez egy erősítő illeszti, de az átalakítás előtt a mintavételezési tételnek megfelelő felülvágó (*antialiasing*) szűrés is szükséges. Az alany ideális esetben szinte teljesen független villamos értelemben a mérőeszköztől, emiatt a hálózati zavarjelek és felharmonikusai a környezettől függő mértékben a regisztrátumban is megje-

lenhetnek. További, jól paraméterezhető digitális szűréssel, pl. DSP vagy FPGA alkalmazásokkal vagy számítógéppel, szoftveres úton ez minimalizálható.

A mintavételezési frekvencia általában 500 Hz – 2 kHz, mert a túlmintavételezés nyújtotta előnyök a szűrők esetleges problémáit – mint amilyen a kevésbé markáns letörés - orvosolják.

Az EKG-regisztrátum mérési protokolljának szabványosítási törekvéseit az American Heart Association (AHA) kezdeményezte 1954-ben, de jelentősebb definíciókat 1978 óta fektet le. Az EKG méréstechnikai oldalát folyamatosan felülvizsgálja és időről időre új ajánlásokat ad ki [29]. A meghatározott jellemzők között az elektródák pozíciói, 500 Hz-es mintavételi frekvencia, 12 bit széles adatábrázolás és az 5 μV felbontás is szerepel.

A nem-invazív méréstechnika Einthoven és Goldberger munkássága nyomán 12 szabványos, gyakorlati szempontból jelentékeny elvezetéssel rendelkezik: I, II, III, aV_R , aV_L , aV_F , V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 , V_6 . Az első hat az Einthoven-háromszöget jellemzi (ezekből csak kettő független), további hat pedig a mellkasi elvezetéseket azonosítja (6. ábra).



6. ábra. A standard EKG mellkasi elvezetései: V_1 - 4. bordaköz elől, jobbra; V_2 - 4. bordaköz elől, balra; V_3 - a V_2 és V_4 között; V_4 - 5. bordaköz balra; V_5 - bal elülső hónaljvonalban; V_6 - bal köztér hónaljvonalban. V_4 , V_5 , V_6 vízszintesen egy vonalba esnek. (forrás: [30])

Az unipoláris méréstechnika (2.2.3. alapján) a Wilson-féle CT-pontot használja, mely a végtagi elvezetések 5 k Ω -os ellenálláson keresztüli közösítéseként adódik [1, 21].

Az invazív méréstechnika alkalmazása EKG-felvételek készítéséhez viszonylag ritka, a kardiológia speciális területeire korlátozódik, mert az egyszer használatos mérőszálak költséges eszközigénye mellett a vizsgálat a páciens számára kellemetlen, gyakran fájdalmas.

Alkalmazása akkor indokolt, ha a beavatkozás egyébként is lehetővé teszi a mérőelektróda szívhez közelebb eső elhelyezését, vagy a keresett információt a jel kismértékű változása szolgáltatja. A katéter árnyékolt belsejében futó hajszálnyi mérőkábel a forráshoz közel – a bőr és kötőszövetek elektronikus értelemben vett szűrőrendszerét megkerülve

- pontosabb és elvileg kevesebb additív külső zajt tartalmazó jel nyerhető, amely még a (2.2.1.) által elhanyagolt inhomogenitásoktól is mentes.

A mérés során a katéter megfelelő helyre való juttatásához a mellkasi-, a karban vagy lábban található artériákat használják. A szonda elektromos biopotenciál mérésére alkalmas érzékeny mérőheggyel rendelkezik, melyet a szívhez a lehető legközelebb igyekeznek elhelyezni. A kiértékelhető felvétel feltétele, hogy a hegy a mérés alatt lehetőleg végig azonos vezetőképességű környezettel érintkezzen, közben ne mozduljon el. A szívhez igen közel (pl. koronáriás erekben) ezt nem mindig könnyű biztosítani, kiváltképp, ha a mérés alatt olyan beavatkozás is történik, amely fájdalommal vagy a beteg izommozgásával járhat.

Az invazív módon nyerhető felvételek általában skálaváltásokkal, artefaktumokkal terheltek, melyek gyakran ellehetetlenítik a minták automatizált kiértékelését.

2.1.3. A vérnyomás mérése

Történeti áttekintés

Az életfunkciók vérrel való kapcsolatának megfigyelése az ókori gyógyászatig vezethető vissza [31-33]. Galenus, ókori görög orvosként úgy vélte, hogy a vért a szív folyamatosan termeli, amit az erek hálózatán keresztül a szervek dolgoznak fel. Az elméletet később, 1616-ban cáfolta William Harvey, azzal az elgondolással, miszerint a testben, mint zárt rendszerben állandó mennyiségű vér található melyet a szív csak mozgásban tart. Állítása az akkori néphiedelmekkel és az ezekre épülő, helyenként bevált népgyógyászati módszerekkel ellentétes értelműnek tűnt, emiatt bevezetése a köztudatba komoly ellenállásba ütközött.

A vérnyomás első feljegyzett mérését Stephen Hales végezte. 1733-ban állatkísérletekkel bizonyította, hogy a vér a testben a szívveréssel arányos nyomással rendelkezik. Kísérleteiben ló nyaki artériájához csatlakoztatott vékony üvegcsövet használt, melyben szabad szemmel is megtekinthető volt a szívverést követő pulzáló vér.

Az első emberi vérnyomásmérést Carl Ludwig végezte hullámíró (kymográf) segítségével 1847-ben. Karl Vierordt, J. Marey és Frederik Mahomed a katétert néhány speciális mechanikus alkatrészszel kiegészítve megalkotják szfigmográfot megalapozva az oszcillometriás méréstechnikát. Az eszközök invazív jellegük miatt azonban kevésbé népszerűek. 1855-ben Karl Vierordt elsőként használ felfújható mandzsettát az érfalak belső nyomásának kiegyenlítésére. Scipione Riva-Rocci kifejleszti a higanyos vérnyomásmérőt 1896-ban, amely a ma is elterjedten alkalmazott műszerek őseként tekinthető.

Nyikoláj Szergejevics Korotkov az általa megfigyelt Korotkov-hangok segítségével a szisztolés és diasztolés nyomás mérésére ad egyszerű metodikát.

1973-ban Penaz lefekteti a szervopletizmo manométer és egyben a mai pletizmográfia alapjait.

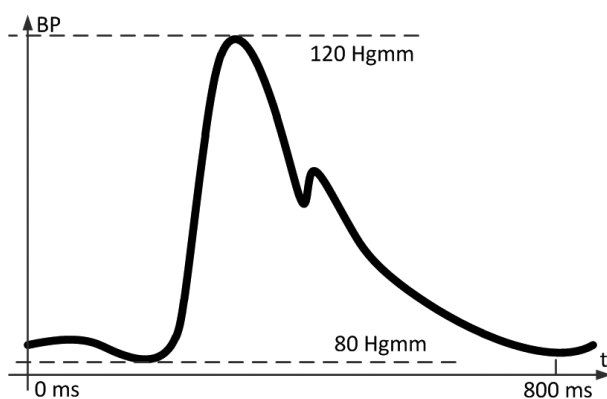
Az 1990-es évektől a hordozható oszcillometriás alkalmazások mennek jelentős fejlődésen keresztül, az ezredfordulótól pedig – a fejlett kommunikációs protokollok és az azokat kiszolgáló magas integráltságú áramkörök megjelenésével - az ambiens rendszerekbe való integrálhatóságuk is lehetségessé válik.

Manapság nagy teret hódítanak a kisméretű, alacsony költségű fotopletizmográfiai (*photoplethismograph*, *PPG*) alkalmazások, melyek egyszerű felépítésüknél fogva az ambiens, orvosi és mérnöki oktatásban is egyre népszerűbbek.

A vérnyomásjel háttere, mérése

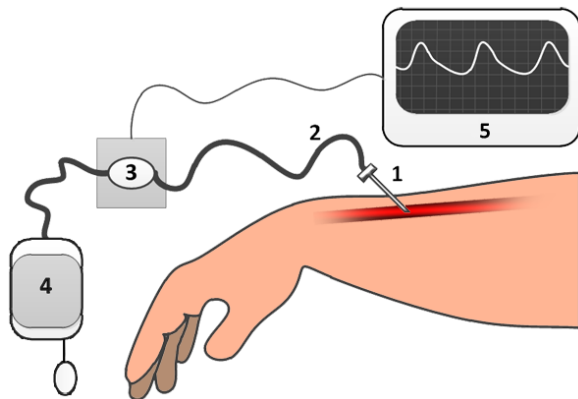
A gyakorlatban a vérnyomás alatt a nagyvérköri keringés átlagos artériás nyomását értjük. A szív ciklus szisztolés szakasza a maximális (~ 16 kPa, 120 Hgmm), diasztolés fázisa pedig a minimális (~ 10.7 kPa, 80 Hgmm) értéket határozza meg. Az értékek nyugalmi állapotra vonatkoznak, azonban ez teljesen csak ritkán valósul meg. Befolyásoló tényezők neurológiai, fizikai változások vagy az általános izgatottság lehetnek.

A vérnyomás időfüggvénye normális esetben az EKG-hoz képest kevésbé markáns megjelenésű, alakja lomha, lekerekített; nagyobb tehetetlenségű fizikai folyamat nyomait tükrözi (7. ábra.). Maximumai az EKG R-csúcsait időben 250-300 ms távolságra követik.



7. ábra. Az artériás vérnyomásgörbe tipikus alakja

Mérésére az alkalmazástól függően mind invazív, mind nem invazív módszereket egyaránt kidolgoztak. A módszerek létjogosultságát az indokolja, hogy a vérnyomás invazív mérésekor eredendően valós idejű, etalon mérést végezhető, míg egyéb módszerek a változásokat csak követni vagy közelíteni képesek. Közvetlen mérés külső szenzor alkalmazásával is elvégezhető (8. ábra).



8. ábra. Vérnyomásmérés külső szenzorral. Túvel (1) vékony csövet (2) vezetnek az érbe, melynek belsejében leválasztott sós oldat található. Ez továbbítja a vér löktetését egy nyomásszenzorhoz (3), a referencianyomás beállítására alkalmas eszközhöz (4) és a számítógéphez (5).

Katéteres vizsgálat esetén egy vékony vezetéket juttatnak az ereken keresztül a kérdéses területre. A szál végén található szinte mikroszkopikus méretű nyomásszenzor, gyakran az EKG mérésére is alkalmas elektródával van kiegészítve.

Az eljárás előnye, hogy az érrendszer bármely pontjából etalon nyomásinformációk nyerhetők. Mindkét módszer hátrányaként a páciensre háruló kellemetlen érzet és az eljárás költsége említhető.

Kevesebb stresszel járó, de némiképp pontatlanabb eredményt szolgáltatnak a nem-invazív vizsgálatok. A legelterjedtebb a felfújható Riva – Rocci- mandzsettán alapuló, immár klasszikus vérnyomásmérő.

A karra erősíthető, felfújható szalagot levegővel pumpálva elérhető, hogy a benne uralgó nyomás meghaladja a szisztolés vérnyomást. Ekkor az erek elszorulnak, az artériás véráramlás megszűnik.

A nyomás csökkentésével a szisztolés határon fonendoszkóp segítségével megfigyelhetők az ereken átpréselődő vér által keltett jellegzetes Korotkov-hangok, melyek a diasztolés nyomás elérésekor halkulnak el ismét. A zajok megjelenéséhez, majd elüléséhez tartozó nyomásértékek Hgmm – ben olvashatók le a nyomásmérő skálájáról [34].

Nagyobb mobilitás jellemzi az oszcillometrián alapuló eszközöket, melyek gyakran ambiens vagy távfelügyeleti rendszerek validált, automatikus egységei.

A vezérlő áramkör az artériát a kar köré csatolható, felfújható mandzsettával a szisztolés nyomást meghaladó mértékben elszorítja, majd azt szakaszos léptékkal, fokozatosan leereszti. A mandzsetta nyomását az erek lüktetése modulálja, amit érzékeny nyomásszenzor detektál. A szisztolés érték felett az érfalak elszorulnak, ilyenkor oszcilláció nem érzékelhető. Tovább csökkentve a mandzsetta nyomását, egyre erősödő lüktetés jelenik meg, mely maximumát a vérnyomás átlagértékénél (*MAP – mean arterial pressure*) éri el.

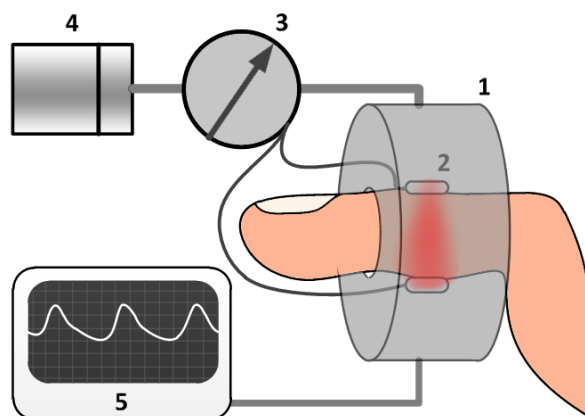
A MAP közelítésére ismert szisztolés és diasztolés nyomás esetén elfogadott a következő tapasztalati összefüggés [35]:

$$p_{MAP} = \frac{2p_{dia} + p_{sis}}{3} . \quad (2.1.5.)$$

A diasztolés szint elhagyásakor a gyengülő jel eltűnik. Az eljárás előnye, hogy nem igényel közvetlen orvosi felügyeletet és a felmerülő költségek sem jelentősek; az egyszerűbb modellek az átlagember számára is elérhetőek.

Hátránya, hogy valójában csak statisztikai alapokon képes a vérnyomás átlagának becslésére, más jellemzőket hasonlóan, algoritmikus úton közelít.

Pontosabb, időben folytonos jelet szolgáltatnak az artériás nyomás folyamatos kiegyenlítésén alapuló eszközök (pl. a Finapres), melyek jelenleg hazánkban a legelterjedtebben használt rendszerű vérnyomásmérők. Alapelve Penaz nevéhez kötődik [36] (9. ábra).



9. ábra. A Penaz-féle szervo-pletizmo mérés elve. A szerkezet lényegi eleme egy ujjra rögzíthető pneumatikus mandzsetta (1), melyben az erek változó nyomását a pumpa (4) szervovezérelt (3) nyomása követi. A visszacsatolást vérvolumen-oszcillációk optikai (transzmissziós) úton (2) nyert értékei biztosítják, melyek alapján az eszköz az ér tehermentesített állapotát közelíti. Ideális esetben a transzmissziós jel közel konstans, a mandzsettanyomás pedig a vérnyomással azonos módon változik, ezáltal a nyomás időfüggvényének külső mérését teszi lehetővé.

Alternatív, kisméretű, eszközök a reflexiós pulzoximéterek és fotopletizmográfok. Alak-
hű, valós idejű vérnyomásjelet szolgáltatnak, de nem rendelkeznek abszolút nyomásskálá-
val.

Működési elvük szerint lehetnek transzmissziós és reflexiós alapúak: a szöveteket egy
LED vagy lézerdíóda világítja meg, a szöveteken áthaladó fény pedig szóródva vagy reflek-
tálódva egy fotodiódába jut.

Alkalmasak a szívfrekvencia valós idejű megfigyelésére (pl. sportolás, stressz-vizsgálatok
esetén), a véráramlás dinamikájának és a vér összetételének becslésére, különböző biológiai
és neurológiai jelenségek (pl. a koncentrálóképeség) vizsgálatára és szemléltetésére.

2.2. Fontosabb statisztikai és diagnosztikai mutatók

Idősorok vizsgálatánál a kérdéses regisztrátum valamilyen biológiai vagy biofizikai
vonatkozású jellemzőjének meghatározása, kiemelése a cél, melyek jó értékmérői lehetnek
bizonyos szervi vagy metabolikus rendellenességeknek.

A mérések által szolgáltatott adatok legtöbbször zajjal terheltek, emellett kórelőz-
ményként vagy kórtörténeti vonatkozásban, a jelben aritmiák, deformitások is megjelenhet-
nek. A regisztrátumot általánosan jellemző sztochasztikus, kaotikus vonások révén azok
gyakran a statisztika eszközeivel is jellemezhetők.

A továbbiakban áttekintjük azokat a fogalmakat és származtatott paramétereket,
amelyek az EKG feldolgozása, kiértékelése kapcsán gyakran felmerülnek. A terjedelemre
való tekintettel csak azokat a jellemzőket helyezem előtérbe, melyek valamilyen formában
kapcsolódtak a kutatási tevékenységemhez.

2.2.1. Statisztikai jellemzők

Várható érték és szórás

Egy adott mennyiség (w) – tekintve a mérés körülményeiből adódó bizonytalansági faktorokat – a vizsgált folyamat kimeneteként egyfajta valószínűségi változónak tekinthető. A legvalószínűbb érték a mennyiség várható értéke, mely diszkrét esetben [37]:

$$E(w) = \sum_i x_i \cdot p_i . \quad (2.2.1.)$$

feltéve, hogy $\sum_i |x_i| \cdot p_i < \infty$, azaz a sorösszeg abszolút konvergens, p_i pedig az x_i érték ismert valószínűsége. Ha a változó folytonosnak tekinthető egy ismert $p(x)$ sűrűségfüggvény szerint (az abszolút konvergencia itt is elvárt):

$$E(w) = \int_{-\infty}^{+\infty} x \cdot p(x) dx . \quad (2.2.2.)$$

A várható érték véges elemszám esetén az empirikus átlaggal is becsülhető torzításmentesen [39]:

$$\tilde{E}(w) = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} . \quad (2.2.3.)$$

A változó legjellemzőbb értékétől való átlagos eltéréseinek minőségét a szórásnégyzet vagy variancia fejezi ki:

$$D^2(w) = E \left((w - E(w))^2 \right) = E(w^2) - E^2(w) , \quad (2.2.4.)$$

melynek négyzetgyöke a szórás. Ha a változó értékei véges, N elemszámmal állnak rendelkezésre és a várható érték is csak becsülhető, az előző definíció nem ad torzításmentes becslést. Ekkor - főként alacsony elemszámok esetén - a korrigált, ún. empirikus szórásnégyzet definícióját kell alkalmazni [37-38]:

$$\tilde{D}^2(w) = \frac{\sum_{i=1}^N (w - \tilde{E}(w))^2}{N - 1} , \quad (2.2.5.)$$

melynek gyöke az empirikus szórás néven ismertebb.

Két folyamat (v, w) kovarianciája, lényegében a kimenetek egymásra vonatkoztatott szórását jellemzi:

$$\text{cov}(v, w) = E \left((v - E(v)) \cdot (w - E(w)) \right) , \quad (2.2.6.)$$

melynek segítségével kifejezhető két változó korrelációja (egymástól való függősége):

$$r(v, w) = \frac{\text{cov}(v, w)}{D(v) \cdot D(w)} . \quad (2.2.7.)$$

Mind a kovariancia, mind a korreláció nulla értékű független folyamatok esetén, de a korreláció nulla volta még nem elégséges a függetlenség kijelentéséhez.

Idősorok elemzésénél lényeges lehet az aktuális adatoknak az időben későbbiekkel való kapcsolata. Erre a folyamat autokorreláció-függvényének vizsgálata alkalmas:

$$R_{xx}(t_1, t_2) = E(x(t_1) \cdot x(t_2)). \quad (2.2.9.)$$

Ha a mennyiség időbeni- és sokaságátlaga megegyezik, azaz ergodikusan tekinthető, az előző kifejezés könnyebben kezelhető alakba írható:

$$R_{xx}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T x(t) \cdot x(t + \tau) dt, \quad (2.2.10.)$$

mely szemléletesen a jel τ -val későbbi értékeivel való hasonlóságát számszerűsíti. Ha egy tetszőleges későbbi érték független az aktuálistól, a folyamat korrelálatlan. Ilyenkor az autokorreláció-függvény minden időpontban (kivéve a $\tau = 0$ esetet) nulla értékű. Több folyamat egymástól való függőségének erősségét, időbeni kapcsolatát ugyanezen az elven a keresztkorrelációs függvény jellemzi:

$$R_{xy}(t_1, t_2) = E(x(t_1) \cdot y(t_2)), \quad (2.2.11.)$$

mely ergodikus jelekre:

$$R_{xy}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T x(t) \cdot y(t + \tau) dt, \quad (2.2.12.)$$

Az ergodicitás feltételezi, hogy az egyes jelek statisztikai paraméterei időben nem változnak, minőségükben pedig olyanok, hogy akár ugyanabból a forrásból is származhatnak. Ez különböző biológiai eredetű minták esetén az egyéni jellemzők miatt általában nem, vagy csak megkötésekkel tartható fenn.

2.2.2. Fontosabb diagnosztikai mennyiségek

Az EKG és vérnyomásgörbe ma már alapvető, feltáró jellegű diagnosztikai jelforrásoknak számítanak mely a következő példaként felsorolt esetekben nyújtanak biztos kiindulópontot:

- Ritmuszavar, túl gyors vagy extrém lassú ritmusok (tachicardia, bradycardia)
- Megváltozott ingerületvezetési tulajdonságok (miokardiális infarktus)
- Infarktus okozta oxigénszegény területek károsodásának mértéke
- Magas vérnyomás vagy pajzsmirigy-elégtelenség okozta szövődmények
- Veleszületett szívrendellenességek, pl. szívbillentyűk elégtelen záródása
- Tüdőembólia (*emphysema*), szívizomgyulladás (*myocarditis*, *pericarditis*)
- A vér ionkoncentrációjának kóros eltérése (K, Ca, Na, Mg)
- Cukorbetegség, szívelégtelenség

Az elektrokardiogram vonulatainak, deformitásainak, időbeli expanziójának vagy rendellenes ritmusváltozásának neurokardiológiai jelentés tulajdonítható, melyek mértékének kifejezésére az orvosi gyakorlatban bizonyos statisztikai jellemzők, származtatott paraméterek – mutatók (markerek) - szolgálnak.

Az alábbiakban azokat az EKG-t széles alkalmazási körben jellemző mennyiségeket említem, amelyekkel tevékenységem során kapcsolatba kerültem, ezt követően pedig a frekvenciater informatív tartományaira térek ki.

Ismertebb markerek

Az EKG talán legmarkánsabb jellegzetessége az R-hullám, mely az esetek többségében könnyen azonosítható, határozottsága révén pedig kiváló kiindulópontot jelent a cikluson belüli további vizsgálatok számára. Az orvosi gyakorlatban több, az RR-intervallumok fluktuációjával kapcsolatos mennyiséget is használnak a minták jellemzésére [A5, A6, 40-42].

Az egymást követő R-csúcsok követési távolságainak átlaga, az átlagos RR-távolság, az átlagos szívfrekvenciát jellemzi. Az átlagolást véges sugarú kernelre megfogalmazva:

$$\overline{RR}_{i,k} = \frac{1}{N} \sum_{j=i-k}^{i+k} RR_j \quad (2.2.13.)$$

ahol RR_j a j -edik RR-távolságot, i - a kernel középpontját, $k \geq 0$ pedig a sugarát jelenti. Természetesen $k \rightarrow \infty$ esetén az egész mintára kiterjedő átlagot kapjuk, ám ez többnyire kevésbé informatív, mint a mennyiség időben lokalizáltabb viselkedéseinek tanulmányozása (pl. stressz-mérés, gyógyszerek hatásainak vizsgálata).

Hasonlóan, általános esetre megfogalmazva az RR-intervallumok szórása (*standard deviation of RR-intervals*):

$$\overline{sdRR}_{i,k} = \sqrt{(\overline{RR^2}_{i,k}) - (\overline{RR}_{i,k})^2} \quad (2.2.14.)$$

Elterjedten használt az egymást követő RR-távolságok különbségeinek szórása (*standard deviation of successive differences*) is:

$$\overline{sdSD}_{i,k} = \sqrt{(\overline{\Delta RR^2}_{i,k}) - (\overline{\Delta RR}_{i,k})^2} \quad ; \Delta RR_i := RR_{i+1} - RR_i \quad (2.2.15.)$$

valamint azok négyzetes középértéke (*root mean square of successive differences*):

$$\text{rmsSD}_{i,k} = \sqrt{\overline{\Delta RR^2}_{i,k}} \quad (2.2.16.)$$

Jellegében a szórásra emlékeztető, annak bizonyos értékeire kisarkított százalékos mennyiség a $pNN\Delta t$, mely adott $N=2k$ számú intervallumot tekintve azok százalékos arányát jelenti, amelyek a szomszédos intervallum hosszától Δt -nél több idővel térnek el:

$$pNN\Delta t_{i,k} = \frac{|\{RR_j | j \in [i-k, i+k], |RR_{j+1} - RR_j| < \Delta t\}|}{2k-1} \cdot 100 [\%] \quad (2.2.17.)$$

Fontos megjegyezni, hogy a gyakorlati alapdefiníció teljes, 24-órás felvételre és az ennek megfelelő maximális sugarú kernelre vonatkozik.

Spektrális tulajdonságok

Az EKG a teljes kardiovaszkuláris rendszer működésének lenyomataként számos élet-tani komponensről hordoz információt; emiatt a minták kiértékelése gyakran a légzéssel, vérnyomással kapcsolatos spektrális tartományok vizsgálatára is kiterjed:

- 0,003–0,05 Hz – nagyon alacsony frekvenciás tartomány, többek között a termoreguláció-val és a plazmarenin-aktivitás változásával hozható kapcsolatba.
- 0,05–0,150 Hz – alacsony frekvenciájú sáv, leginkább a vérnyomás és a pulzus közötti baroreflex-átvitel és stresszvizsgálatok elvégzésére alkalmas.
- 0,15–0,500 Hz – magas frekvenciájú tartomány, a légzés ritmusának szívfrekvenciára gyakorolt hatásai figyelhetők meg itt. Az ennél magasabb frekvenciájú komponensek az idegi, ingerületvezetési tulajdonságokra utalnak.

A neurokardiológiai jelek teljes Fourier-spektruma helyett gyakran a pontosabb képet szolgáltató időfüggő spektrális analízist [43-44] vagy wavelet-ábrázolást [45-46] használnak, mely az időben változó frekvenciatulajdonságokat is képes megjeleníteni.

Mindkét módszer számításigényes, ezért alternatív megoldásként az R-csúcsok időso-rának vizsgálata is elterjedt, mely gyakran ugyanazon kérdések megválaszolására alkalmas. Az RR-távolságok spektrális analízisében az egyes adatpontok nem egyenközűek, emiatt a diszkrét pontokkal reprezentált függvényt interpolálják és újrámintavételezik, vagy az ábrá-zoláshoz a Lomb-periodogramot használják [47-49].

Elterjedt az RR-intervallumok egy sajátos vizualizációja is, mely során az EKG-jel kaotikus viselkedését attraktor-metszeteinek ábrázolásával jellemzik.

Kétdimenziós esetben a d -ed rendű, ún. Poincaré-térkép pontjai a következő módon képezhetők:

$$\underline{P}_{i,i+d} = RR_i \cdot \underline{e}_x + RR_{i+d} \cdot \underline{e}_y \quad i \in \{1, \dots, N\} \quad (2.2.18.)$$

ahol N az RR-intervallumok darabszáma, \underline{e}_x , \underline{e}_y – pedig a kétdimenziós euklideszi koordinátarendszer egységvektorai.

Az ábrázolás alkalmas bizonyos rendellenességek (pl. többszörös ingerületkeltő cent-rumok) gyors felismerésére, de időben folyamatosan követve jól szemlélteti a vizsgált alany neurális állapotának változásait is.

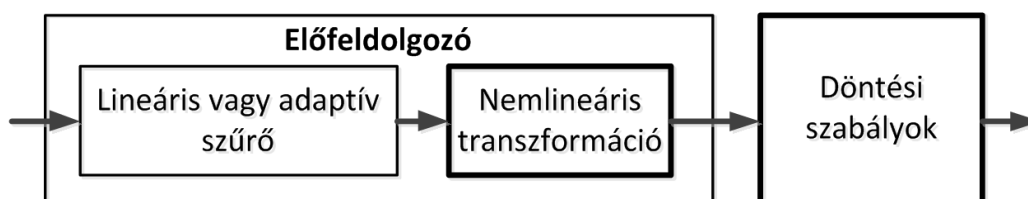
2.3. Csúcsdetektorok

A QRS-komplexusok vagy R-csúcsok automatizált azonosítása kiemelt és egyben elengedhetetlen feladata valamennyi automatikus jelfeldolgozó algoritmusnak, mivel a csúcshalmaz képezi szinte minden kiértékelés kiindulópontját [1, A1-A7, B2-B7].

A probléma első látásra egyszerűnek tűnhet, bizonyos esetekben azonban nagyon nehéz gépi úton megbízható eredményre jutni. A QRS-detektornak ugyanis a következő általános feltételeket biztosan ki kell elégítenie:

- Nagyszámú (végtelen) különböző morfológiájú QRS-t kell tudnia azonosítani
- Nem kötődhet egyéni biológiai jellemzőkhöz vagy szívritmushoz
- A jel tartalmazhat zajkomponenst, ami változó nagyságú, eredetű és jellegű lehet
- A detektálás hibájának 1-2 %-nál kisebbnek kell lennie (esetenként $<0,5\%$)

A csúcsdetektorok többsége a sztochasztikus komponensekre érzékeny, ezért valamilyen esetben szükség van a jel szűrésére, amely ezt a függőséget gyengíti. Ezt általában olyan nemlineáris transzformáció követi, amely a döntési, klaszterező algoritmusok számára biztosít megfelelő bemenetet (10. ábra).



10. ábra. A QRS-detektorok általános blokkvázlata. A jel alapvető sztochasztikus komponenseinek szűrése utólagos mintaelemzés esetében speciális, mert a megfelelő protokoll mellett a mérőberendezések analóg vagy digitális szűrőrendszerei ezeket a lehetőségekhez mérten már eltávolították.

2.3.1. Sztochasztikus komponensek szűrése

Az EKG jel zavarait a nevezetesebb színes (vagy α -) zajok [50] általában együttesen alakítják ki. A mérés pontatlanságaiból és a mintavételezésből eredő fehérzaj minden mintára jellemző bizonyos mértékben. Járulékot képző értékei egymástól időben függetlenek, a gyakorlatban eloszlása – mivel általában több sztochasztikus forrás szuperpozíciójaként jelenik meg – a centrális határeloszlás tételnek [38] megfelelően a normál-eloszlást követi.

Az 1/f-zaj spektruma a frekvenciával fordítottan arányos (erre utal elnevezése is). Nagyobb tehetetlenségű folyamatot tükrözve az alacsonyabb frekvenciák nagyobb súllyal fordulnak elő, mint a magasabbak. A legtöbb valós fizikai (biológiai) rendszer sajátja [51-52], - így az EKG-jelnek is - de jelentősége az invazív, vagy magas stresszel járó méréseknél szembetűnőbb.

Az $1/f^\alpha$ -zajok nagyobb kitevők esetén ($\alpha \geq 2$) a Brown-bolyongásra [51] emlékeztető jelleget öltenek, kialakítva az alapvonal ingadozásában is fellelhető, kiterjedtebb (kevésbé gyors) változásokat.

A korszerű mérőberendezések beépített analóg és digitális szűrőkörei a lehetőségekhez mérten csaknem kifogástalan jelet szolgáltatnak, azaz további Fourier-komponensek eltávolítása már a jel értékes információtartalmát is csökkenti. Kielezett a probléma tápvonalak felerősödő interferenciajelenségei vagy az 50 Hz-es elektromos szmog kapcsán, mert ezek a nem kívánatos frekvenciák a jel spektrális tartományával átfedettek [53].

Az eszközöktől független, nehezen kezelhető zavarforrást jelentenek a páciens izommozgásából eredő eltérések, melyekre a módszerek többségét nem lehet felkészíteni. A lehetséges zavarforrásokat, az általuk okozott tipikus és maximális eltérések arányát a QRS skálájához képest a következő, 2. táblázat tartalmazza.

Zaj forrása	Okozott hiba maximuma $QRS_{max} - QRS_{min}$			Tervezéssel redukálható
	Általános	Maximális	Invazív	
Tápvonalak interferenciája (~50-60Hz)	20-30%	~50%	20-30%	nem, részben
Elektródák kontaktzaja	~50%	~100%	~150%	nem
Páciens mozgása okozta hiba	~20%	~30%	~150%	nem
Izommozgás elektromiografikus (EMG) zaja	~10%	~20%	~30%	részben
Alapvonal ingadozás	~10%	~30%	~150%	nem
Adatgyűjtési hiba, túlvezérlés	~0%	~30%	~30-40%	igen, részben
Más elektromos berendezés zaja	~2-5%	~10%	~5%	igen
DA konverzió és aliasing	~1%	~10%	~1%	igen
Jelfeldolgozási problémák (Gibbs-oszcilláció)	~5%	~10%	<5%	igen, részben

2. táblázat. Gyakori sztochasztikus komponensek és arányuk a QRS skálájához viszonyítva [1]. Az értékek normál EKG felvételekre vonatkoznak, ezért a táblázatot kiegészítettem egy, az invazív mérésekre jellemző oszloppal is, mely az általam tapasztalt arányokat tartalmazza.

Megfelelő technológiai és jelkezelési háttér mellett alapvetően három hibaforrás öltethet aggasztó mértéket: műszerek tápvonalainak interferenciája, az alapvonal ingadozása és az elektródák kontaktzaja – melyet a páciens mozgása is előidézhethet (a 2. táblázat kiemelt sorai). A jel esetleges skálaváltásaira, túlvezérlődésére, potenciálugrásaira természetesen egyszerűbb szűrőkonstrukciókat nem lehet kialakítani, de gyakran előforduló zavarok viszonylag jól eliminálhatók.

A fehérzaj csökkentésére, illetve az alapvonal korrekciójára (spektrális sávszűrésre) Fourier-transzformációt, időtartományban történő korrekciókhoz FIR vagy IIR szerkezetű digitális szűrőket, simító függvényeket, vagy adaptív digitális szűrőket alkalmaznak, melyekről az alábbi pontokban találunk rövid áttekintést.

Fourier-transzformáció

A jel frekvenciatérben történő reprezentációját a Fourier-transzformáció biztosítja, melynek diszkrét alakja (DFT) [54-55]:

$$X_k = \frac{1}{N} \sum_{l=0}^{N-1} x_l \cdot e^{j\frac{2\pi}{N}k \cdot l}, \quad x_l \in \mathbb{R}, X_k \in \mathbb{C}, \quad k, l \in \{0, \dots, N-1\} \quad (2.3.1.)$$

A kapott komplex eredményvektor elemei frekvencia-egységeket azonosítanak, melyek nagysága a mintavételi frekvencia és a mintahossz alapján: $\Delta f = 1/N\Delta t$. A transzformáció szerkezetéből eredően a tömb kezdeti eleme a jel egyenáramú komponensét jelöli, a többi az $N/2$. indexre komplex konjugált párokként szimmetrikus elhelyezkedést mutatnak:

$$X(f_k) \equiv X_k = X_{N-k}^*, \quad X_k \in \mathbb{C}, \quad k \in \{0, \dots, N-1\}, \quad k \neq 0 \quad (2.3.2.)$$

Hasonlóan definiálható az inverz transzformáció, mellyel az időtartományba térhetünk vissza (IDFT):

$$x_i = \sum_{k=0}^{N-1} X_k \cdot e^{j\frac{2\pi}{N}k \cdot i} \quad x_i \in \mathbb{R}, X_k \in \mathbb{C}, \quad i, k \in \{0, \dots, N-1\} \quad (2.3.3.)$$

Gyakran a műveletet sokszor és kiterjedt mintákra kell alkalmazni, amit célszerűbb a gyors Fourier-transzformációval (FFT) megvalósítani, mely speciálisan rendszerező, rekurzív szerkezete révén $\sigma(N \log(N))$ futási idővel rendelkezik, szemben a DFT $\sigma(N^2)$ -es teljesítményével. Amíg azonban a DFT tetszőleges hosszú adatsorra alkalmazható, addig az FFT csak a struktúrájától függő adathosszokat képes feldolgozni. Speciálisan, az ismertebb 2-radix FFT esetén a feldolgozható minta hossza csak kettő hatványa lehet. Ettől eltérő esetben, interpolált újramintavételezés, vagy egyszerűen a hiányzó elemek neutrális pótlása javasolt.

A mintavételezési törvény kimondja, hogy egy jel konzisztens mintavételezéséhez az szükséges, hogy a mintavételezési frekvencia a jelben előforduló legnagyobb frekvencia-komponens kétszeresénél nagyobb legyen. Az újramintavételezés során ezt figyelembe kell venni, a tétel megsértésekor ugyanis egyes rövidhullámú komponensek az alacsony frekvenciás régióba szóródnak, meghamisítva ezzel a feldolgozás eredményét.

A Fourier-transzformáció periodikusnak tekintett jelek felbontását végzi, egy tetszőlegesen kivágott regisztrátum részletének eleje és vége azonban csak ritkán csatlakozik folytonos jelleggel. A fellépő ugrás az ismétlődően folytonosnak képzelt minta szélei között a Fourier-térben nagyfrekvenciás komponenseket azonosít, melyek a mintavételi törvényt szintén megsérthetik. Ablakfüggvények (Hanning, Hamming, Barlett, Blackmann, stb.) alkalmazásával a széleken a minta eltűnővé tehető. Az eljárás természetesen az egyes Fourier-komponenseket is befolyásolja, kiszélesíti (spektrális szétfolyás), amit a feldolgozás során figyelembe kell venni.

A Fourier-transzformáció előnye, hogy bizonyos műveleteket könnyen kezelhetővé tesz a frekvencia tartományban, mint pl. deriválás, integrálás, konvolúció; formálisan:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \mathcal{F}^{-1}\{j2\pi f \cdot X(f)\} \\ \int x(t) dt &= \mathcal{F}^{-1}\left\{\frac{X(f)}{j2\pi f}\right\} \\ h(t) * x(t) &\equiv \int h(\tau) \cdot x(t - \tau) d\tau = \mathcal{F}^{-1}\{H(f) \cdot X(f)\} \end{aligned} \quad (2.3.4.)$$

A jel trigonometrikus összetevőinek teljesítményarányos megjelenítésére szolgál a teljesítménysűrűség-spektrum. Közelítő, véges reprezentációja a Parseval-tételt is figyelembe véve a jel Fourier-transzformáltja alapján nyerhető [56]:

$$S_{xx_i} = \frac{1}{N\Delta t} \cdot X_i^* X_i = \frac{1}{N\Delta t} \cdot |X_i|^2, \quad i \in \{0, \dots, N-1\} \quad (2.3.5.)$$

ahol N mintaelemek száma, Δt a mintavételezés lépésköze. A (2.3.14.) összefüggésnek megfelelően a (2.3.17.) alapján kapott tömb is szimmetrikus, melyből a Nyquist-eltolással kapható a kétoldalas teljesítménysűrűség-spektrum megszokott alakja. Fizikai jelentősége a tömb pozitív frekvenciáinak van, így ha csak ezt ábrázoljuk (egyoldalas teljesítménysűrűség-spektrum) a negatív frekvenciák teljesítménytartalmát is figyelembe kell venni:

$$S_i = \begin{cases} S_{xx_i}, & \text{ha } i = 0 \\ 2S_{xx_i}, & \text{ha } 0 < i \leq N/2 \end{cases}, \quad i \in \{0, \dots, N-1\} \quad (2.3.6.)$$

Szűrési feladatok elvégzését nem szükségszerű a frekvenciatartományban elvégezni, kiváltképp, ha valós idejű jelkezelést kell megvalósítani. A szoftveres úton történő, időtartományban megvalósuló szűrés nem igényel szakaszos, ablakozott jelfeldolgozást, az aktuális eredmény gyakorlatilag az új adatpontokkal együtt fejlődik. Hátrányként az erős hardverigény vagy az esetleges instabilitások említhetők.

A jelkondíció javítását már a mérőműszerekben is részben digitális (szoftveres, vagy hardveres (DSP, FPGA)) alkalmazások végzik. Utólagos feldolgozás esetén az alapvető jelkezelésen felül igények elégíthetők ki az alábbi a jól paraméterezhető módszerekkel.

Digitális lineáris szűrők

A FIR (Finite Impulse Response) szűrők [55] mindenkor kimenete a bemenet adott hosszú idősorának lineáris kombinációja, melyet a szűrő súlyfüggvényének $h(t)$ és a bemenet $x(t)$ diszkrét konvolúciója állít elő. Az i . lépésben a kimenet:

$$y_i = \sum_{k=0}^{N-1} h_k \cdot x_{i-k}, \quad i, k \in \{0, \dots, N-1\} \quad (2.3.7.)$$

Tervezésekor elsőként a frekvenciatartományban kell a kívánt spektrális és fázistulajdonságokat meghatározni, majd Csebisev módszerével, vagy az egyszerűbb, de kevésbé egyenletes eredményű inverz spektrális eljárással kapható meg a súlyfüggvény.

A kimenet lineáris képzése révén minden esetben stabil, fáziskarakterisztikája is lineáris. Szinte bármilyen átviteli függvényt képes realizálni, esetleg olyat is, ami analóg szűrőként nehezen képzelhető el. Általában a memóiahossz és a számolási sebesség korlátozza, hiszen minél pontosabb szűrési tulajdonságokra van szükségünk, annál nagyobb kernelméret szükséges.

Az IIR (Infinite Impulse Response) szűrőt [55] az előzővel ellentétben kisebb számítás- és tárigény jellemzi. Ez részben annak köszönhető, hogy korábbi bemenetei mellett egyfajta visszacsatolásként kimenetének idősorát is felhasználja:

$$y_i = \sum_{k=0}^{N-1} b_k \cdot x_{i-k} - \sum_{k=0}^{N-1} a_k \cdot y_{i-k}, \quad i, k \in \{0, \dots, N-1\} \quad (2.3.8.)$$

melyből Z-transzformáció (diszkrét Laplace-transzformáció) segítségével:

$$H(z) = \frac{Y(z)}{X(z)} = \frac{\sum_{k=0}^{N-1} b_k \cdot z^{-k}}{1 + \sum_{k=0}^{N-1} a_k \cdot z^{-k}} \quad (2.3.9.)$$

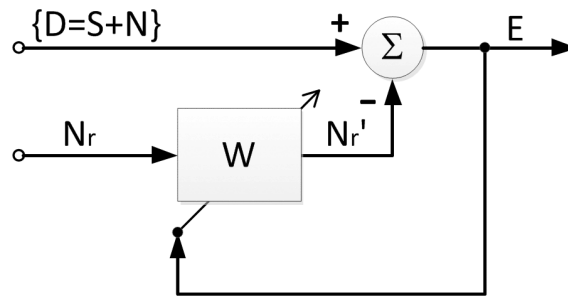
kapható. A kifejezés szoros rokonságot mutat az analóg szűrők átviteli függvényének általános alakjával, abból frekvenciamenet-korrekciónak és bilineáris Z-transzformáció segítségével közvetlenül származtatható. Bizonyos esetekben instabilitás felléphet, emiatt tervezése alapos analitikai körüljárást igényel a választott szűrőmodell póluselrendezését illetően.

Nemlineáris szűrők

A statikus FIR vagy IIR struktúrát alkalmazó digitális szűrők jól paraméterezhető szűrési tulajdonságokkal ruházhatók fel, de célzott zajszűrés esetén nem képesek a minta egészén a jel/zaj-viszonyt (SNR) ugyanolyan lokális hatékonysággal javítani.

A nemlineáris, visszacsatolást is tartalmazó adaptív módszerek az aktuális kimenetet az azt megelőző értékek és egy, a kérdéses zavarral korreláló referenciaforrás ismeretében állítják elő. Alkalmasak fehérzaj, alapvonal ingadozás, interferencia eltávolítására.

Az egyik legegyszerűbb és emellett legelterjedtebb módszer a *Least mean square*, vagy rövidebben LMS-algoritmus, mely olyan FIR vagy IIR szűrőt tartalmaz melynek súlyait az algoritmus a bemenettől függően folyamatosan optimalizálja egy négyzetes kritériumfüggvény alapján (11. ábra).



11. ábra. Az LMS-szűrő általános szerkezete. S - az elméletileg elvárt, zajoktól mentes jelalak, N - a bemenetet terhelő zavarkomponens, N_r - a referencia jel adatsora, N_r' - az adaptív, (W -súlyvektorral rendelkező, M -ed rendű) szűrő erre adott válasza az adott iterációban. A módosuló referenciajel a D szűrendő jelből kivonódva, az $E(n)$ hibajelet (szűrt kimenetet) generálja, amely alapján az algoritmus minden lépésben frissíti a szűrő paramétereit.

Az algoritmus számtalan pontosabb és bonyolultabb verziója létezik (Pl. normalizált-, rekurzív-, hiányos-, előjeles-, FFT-vel gyorsított LMS, stb.) [57], de terjedelmi okok folytán itt mindössze csak egy egyszerűbb modellről adunk áttekintést. Az i . iteráció lépései:

$$\begin{aligned}
1. \quad & N_r'(i) = \sum_{l=0}^M W_l(i) \cdot N_r(i-l) \\
2. \quad & E(i) = D(i) - N_r'(i) \\
3. \quad & W_l(i+1) = W_l(i) + 2\mu \cdot E(i) \cdot N_r(i-l), \quad l = 0..M
\end{aligned}
\tag{2.3.10.}$$

ahol μ a konvergencia-konstans. Megválasztása problémafüggő, nagysága szimulációkkal közelíthető. Kis értékekre a rekurzív konvergencia lassú lehet, ellenkező esetben pedig oszcillálóvá fajulhat.

Újabban az adaptív tulajdonságok kiterjesztésével [58], a Kálmán-szűrő alkalmazása [59-60] és az állapotér-rekonstrukción alapuló empirikus nemlineáris zajszűrés (*empirical nonlinear noise reduction, NNR*) [1,61] kapcsán is értek el eredményeket, de ezeknél a módszereknél azonban mind a terhelő zaj jellegére, mind az EKG morfológiájára előzetes feltételezésekre van szükség.

2.3.2. Preprocesszor-kernelek

A QRS-komplexus nevezetes pontokra való feloldása már nem jelent nehezen leküzdhető problémát, ha azt egyértelműen sikerült azonosítani.

Az előfeldolgozó legfontosabb feladata elsősorban a minta lehetséges eseményekre történő szegmentálása. Az előző pont alapján ez legtöbbször nem triviális feladat: a regisztrátumot sokféle zaj, aritmia, általános eredetű artefaktum terhelheti, melyek eltávolítása, elválasztása az értékes jeltől még a legjobban kalibrált szűrőkkel sem lehetséges teljesen. A helyzetet nehezíti, hogy a QRS alakja az elvezetéstől, az egyéntől és a kórtörténettől is függhet, sőt előfordulhat, hogy nevezetes pontjai közül sem jelenik meg mind.

A minta általános zajmentesítését kiegészítve általában további felülatéresztő szűrés is történik, melyet az előzőekben ismertetett módszerek valamelyikével implementálnak. A művelet lényege, hogy az alapvonal-ingadozás és erőteljes T-hullámok jelentőségét csökkentsék.

Az ezt követő, általában nemlineáris transzformációk a QRS jellegzetességeit felhasználva igyekeznek olyan kimenetet előállítani, amely az értékelhető események számára a jelkörnyezetből maximális kiemelést biztosít. Az alábbiakban az elterjedtebb technikákat tekintjük át.

Differencia-módszer (*difference operation method, DOM*)

Az egyik legegyszerűbb, viszonylag gyors, bár kevésbé kifinomult módszer [6], mely az analitikai függvényt kiválasztott kernelméretű differenciafüggvény és aluláteresztő szűrő segítségével állítja elő:

$$\begin{aligned}
\mathbf{x} &= x_0..x_N - \text{a kiindulási diszkrét adatsor} \\
(d\mathbf{x})_i &:= x_i - x_{i-k}, \quad i \in \{0, \dots, N-1\} \quad k \text{ alkalmas egész} \\
\mathbf{x}_a &= LPF\{d\mathbf{x}\}
\end{aligned}
\tag{2.3.11.}$$

A módszer az eredményül kapott jelet vizsgálja egy adott küszöbszint átlépése szempontjából. A QRS határait a pozitív és negatív értékek, valamint a QRS szokványos időfejlődésének ismeretében azonosítja.

Differenciált formákon alapuló módszerek (*differentiation techniques*)

A szűrt, simított jel időben derivált alakjai is felhasználhatók a QRS-komplexusok kiemelésére, melyek első és második rendben szignifikánsak az esemény környezetében. A legismertebb Balda eljárása, melyet később Ahlstrom és Tompkins, majd Friesen fejlesztett tovább [62-65]. A valós idejű csúcsdetektor algoritmusok egy részének ma is ez az elv alkotja az alapját (a k - előre megválasztott időlépést jelöl):

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= x_0..x_N - a \text{ kiindulási adatsor} \\ |(d^1 \mathbf{x})_i| &:= |x_i - x_{i-2k}|, \quad i, k \in \{0, \dots, N-1\} \\ |(d^2 \mathbf{x})_i| &:= |x_i - 2x_{i-2k} + 4x_{i+4k}| \\ \mathbf{x}_a &:= 1.3 \cdot |d^1 \mathbf{x}| + 1.1 \cdot |d^2 \mathbf{x}| \end{aligned} \quad (2.3.12.)$$

ahol x_a az analitikus jel. Simítva az eredményt a kimenet a QRS-ek helyén impulzusszerű választ ad, melynek alakulását az algoritmus konstans vagy adaptív küszöbszinthez méri. Az esemény kezdetét és végét a szint metszéspontjaival azonosítják.

Hilbert-transzformáció

A transzformációt elsőként Bolton és Westphal alkalmazta EKG jelek analízisében, de megjelenése óta számos módszer alapját szolgáltatja [66]. A művelet definíciójának:

$$\mathcal{X}(t) = \mathcal{H}\{x(t)\} = -\frac{1}{\pi t} * x(t) \quad (2.3.13.)$$

diszkrét alakja (Kak, [67]):

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= x_0..x_N - a \text{ kiindulási adatsor} \\ \mathcal{X}_k &= \begin{cases} \frac{2}{\pi} \sum_{i=2k} \frac{x_i}{k-i}, & \text{ha } k = 2m+1 \\ \frac{2}{\pi} \sum_{i=2k+1} \frac{x_i}{k-i}, & \text{ha } k = 2m \end{cases}, \quad k, m \in \mathbb{N}^+ \end{aligned} \quad (2.3.14.)$$

, de a Fourier-transzformáció segítségével is előállítható:

$$\mathcal{X}(t) = \mathcal{F}^{-1}\{sgn(\omega)\mathcal{F}\{x(t)\}\} \quad (2.3.15.)$$

Az analitikai jelet általában az alapjelből, vagy annak deriváltjából képezik:

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= x_0..x_N - a \text{ kiindulási adatsor} \\ \mathbf{x}_a &= |\dot{\mathbf{x}} + j \cdot \mathcal{H}\{\dot{\mathbf{x}}\}| \end{aligned} \quad (2.3.16.)$$

Az eredmény csak pozitív értékeket tartalmaz, a QRS-ek helyét domináns csúcsokkal jeleníti meg, melyet simítással és szintmetszéssel pontosítanak.

Wavelet-transzformáció (WT)

A jelek különböző wavelet-magfüggvényekkel vett transzformáltjainak vizsgálata ma már külön területet képez a csúcsdetektorok kutatásában [45]. A (folytonos) transzformáció definíciója:

$$\mathcal{W}\{x(t)\} = W(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int x(t') \psi^* \left(\frac{t' - b}{a} \right) dt', \quad (2.3.17.)$$

ahol $\psi \in L^2$, ψ^* a wavelet komplex konjugáltja, a – skálaparaméter, b – pedig az időeltolást (a tényleges időfüggést) fejezi ki. Az EKG kapcsán használatos egyik leggyakoribb kiindulási magfüggvény a komplex Morlet-wavelet:

$$\psi(u) = \frac{1}{\sqrt[4]{\pi}} e^{-j\omega_0 u} e^{-\frac{u^2}{2}}, \quad (2.3.18.)$$

ahol ω_0 – a központi frekvencia. Más magfüggvényekkel vett lineáris kombinációival végzett transzformációi jól használhatók a csúcsdetektálásban, bár a módszerek többsége markáns, morfológiájukban az ideálshoz hasonló QRS-ek vagy konkrét sablonokra történő paraméterezés esetén hatékony [10-13].

Simító függvények

Szinte valamennyi csúcsdetektor-alkalmazás szerves részét képezik, céljuk a nemkívánatos zajok, élek, kiugró változások elmosása; a derivált alak zajának csökkentése.

A legegyszerűbb és leggyakoribb ilyen transzformáció a mozgóátlag képzése (*box filtering*), mely lényegében a jel egységnyi magasságú és adott szélességű impulzussal vett konvolúciója. Gyakran használt diszkrét alakjai:

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= x_0 \dots x_N - a \text{ kiindulási adatsor} \\ X_i &= \frac{1}{M} \sum_{j=0}^{M-1} x_{i-j}, \quad i \in \{0, \dots, N-1\} \end{aligned} \quad (2.3.19.)$$

$$X_i = \frac{1}{2k+1} \sum_{j=i-k}^{i+k} x_j, \quad i \in \{0, \dots, N-1\} \quad . \quad k \text{ alkalmas egész.} \quad (2.3.20.)$$

Az előző módszer erős csillapítást és a lokalizálandó esemény kiterjedésének kiszélesedését okozza.

Gyengébb, kifinomultabb, kevésbé erélyes simítást tesz lehetővé a Savitzky-Golay-algoritmus [68], mely négyzetes polinom-illesztéssel ekvivalens műveletet végez előre meghatározott súlyparaméterek alkalmazásával:

$\mathbf{x} = x_0 \dots x_N$ – a kiindulási adatsor

$$X_i = \frac{\sum_{j=-k}^k A_j x_{i+j}}{\sum_{j=-k}^k A_j}, \quad i \in \{0, \dots, N-1\}, \quad (2.3.21.)$$

ahol az A_j –k táblázatokból ismert, előre meghatározott egész értékű koefficiensek.

A szakirodalom tevékenységemhez kapcsolódó fejezeteinek áttekintése után rátérek a saját fejlesztésű EKG- és vérnyomás-csúcsdetektor tárgyalására.

Ennek során bemutatom a tevékenység szükségességét, a detektorok elemeit, azok működését és alkalmazásait.

3. fejezet

Automatizált csúcsdetektor fejlesztése

A diagnosztikai gyakorlatban készített felvételek több ezer csúcsot tartalmazhatnak, melyek automatikus feldolgozása elengedhetetlen a kérdéses gyógyászati terület hatékonyságához.

Sokféle csúcsdetektor struktúra (előfeldolgozó és az erre épülő döntési rendszer) ismert, de a tapasztalatok szerint ezek többsége a normál EKG – morfológiájától nagyobb mértékben elfajuló esetekben nem maradnak hatékonyak.

Az invazív mérések a (2.1.2.) fejezet alapján technikailag jelentősen eltérnek a hagyományos EKG-mérés protokolljától. Mintáit olyan mérési hibák, zavarok, zajok (túlvezérlődés, izommozgás, kontaktzaj) jellemezhetik, melyek általános esetben legtöbbször kizárhatók. A beavatkozások költségesek és a beteg számára bizonyos egészségügyi kockázattal is járnak, ezért a mérést csak kivételes esetekben ismétlik meg.

A felvételek kiértékelését ilyenkor gyakran manuálisan végzik: a mintában QRS-enként helyezik el annak meghatározó pontjait (B, R, J), majd lemérik és táblázatokba gyűjtik a vizsgálat szempontjából fontos mennyiségeket. Ez elfogadhatatlanul nagy emberi erőforrásigényt jelent a gyógyászatban.

Kutatómunkám nagy része alatt olyan csúcsdetektor fejlesztésén és annak részterületekre specializált verzióin dolgoztam, amely rendhagyó (potenciálugrásokat, zajokat tartalmazó) invazív minták esetén is hatékony maradhat, ezáltal alkalmazható bizonyos kiértékelések automatizált elvégzésére.

Elsőként megvizsgáltam az ismertebb módszerek jelkiemelő tulajdonságait, melyeket a kritikusabbnak ítélt mintarészleteken vetettem össze. Az eredményeket szem előtt tartva bevezettem egy új nemlineáris preprocesszor-eljárást, majd annak jellegzetességeit felhasználva építettem fel a szegmentáló algoritmusomat. A csúcsdetektort ezek után egy adaptív mintarekonstrukciós eljárással egészítettem ki, mely a QRS-ek kiemelése alapján robusztusnak bizonyult. A következő oldalakon ezek áttekintése következik.

3.1. Ismertebb módszerek elemzése

A teszteléshez több különböző forrásból álltak rendelkezésemre felvételek:

- A Szegedi Szív- és Érsebészeti Klinika Intenzív osztálya részéről 20 db, 5 perces minta, 500 Hz-cel mintavételezve. A jelrészletek az EKG felvételek legjobban sikerült szakaszait tartalmazzák, minden szempontból megfelelnek a 2. táblázat általános esetet jellemző oszlopának.

- A MIT-BIH szabadon hozzáférhető adatbázisa [69], mely 48 fél órás, 360 és 500 Hz frekvenciával mintavételezett felvételt tartalmaz. A minták nagy része jó minőségű, helyenként azonban erősebb zajokat, alapvonal-ingadozásokat, interferenciazavarokat, tachycardiákat és rendhagyó jelalakokat tartalmaz.
- A Szegedi Szív- és Érsebészeti Klinika Katéter Laborjából 35 db, 10-50 perces, 500 Hz-el mintavételezett invazív mérésből származó regisztrátum. A felvételek zajokat, artefaktumokat, rendhagyó jelalakokat, skálaváltásokat, túlvezérlést, oszcillációt, illetve teljesen kiértékelhetetlen szakaszokat is tartalmaznak.

A három forrás minősége a gépi kiértékelhetőség szempontjából a felsorolás sorrendjének felel meg, a minták jellegét a 12. ábra szemlélteti.

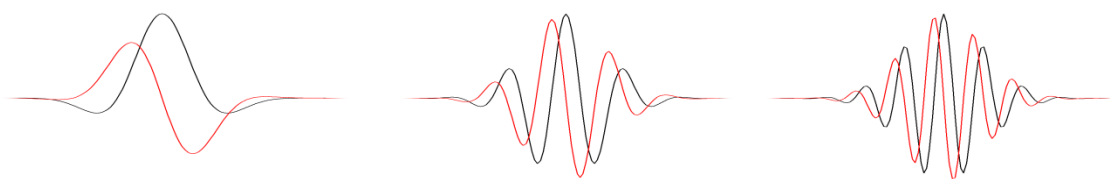
1	a. Alapvonal-ingadozások, melyek nagysága a QRS-hez mérten 30-40%-ot meghaladók	
	b. Gyenge alapvonal-ingadozás, helyenként erőteljes T-hullám	
	c. Gyenge alapvonal ingadozás, negatív R-csúcsok	
2	a. Az R-csúcsok tüskeszerű, kiugró résszel rendelkeznek (MIT-BIH-102)	
	b. A QRS S-pontját követő lankás csatlakozás a T-hullámhoz (MIT-BIH-107)	
	c. Az R-hullámok többszörös csúccsal (MIT-BIH-111)	
3	a. Számottevő zaj, mely spektrálisan átfedett az értékes jeltartalommal	
	b. A mérőelektroda kontaktproblémáiból eredő potenciálugrások és oszcillációk a jelben	
	c. A QRS-ek méretét többszörösen meghaladó, vagy ahhoz közel eső letörések a jelben	
	d. Kevésbé markáns élek, helyenként kiterjedtebb formák	
	e. A QRS lefelé ívelő szakasza platószerű és emellett zajjal terhelt	
	f. Skála- és morfológiaváltás a jelben, eltérő vezetőképességű szöveteket érintve	
	g. Aránytalanul nagy P-hullám a QRS-hez viszonyítva.	
	h. Erősebb (a QRS-sel összemérhető) szakaszos zaj és alapvonal-ingadozás	
	i. Az R-hullámok túlvezérlés okozta lapos tetővel rendelkeznek	

12. ábra. A mintacsoportok jellegzetességeinek illusztrációja néhány példán keresztül. Az 1. csoportot az Intenzív Osztály (3 minta), a 2.-at a MIT-BIH adatbázis (3 minta), a 3.-at a Katéteres Labor felvételeiből (9 minta) állítottam össze.

Szembetűnő az invazív beavatkozások kapcsán készült felvételek sztochasztikus és morfológiai változatossága, mely felvetette a kérdést, hogy az ismertebb módszerek miként teljesítenek ezeken a mintákon. A 2.3.2. fejezetben bemutatott transzformációk képességeinek felfedéséhez numerikus szimulációkat végeztem.

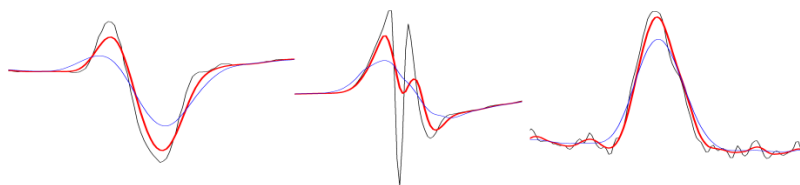
Az egyes módszereket MS Visual Studio 10 környezetben, MFC keretrendszerben implementáltam C/C++ nyelven, a következő megkötésekkel és kiegészítésekkel:

- Az egyes transzformációk paramétereit – ahol erre lehetőség adódott - az ideálisnak tekinthető 12. ábra 1/a jelére optimalizáltam, hogy a módszerek robusztus viselkedését az ettől eltérő esetekre értékelni lehessen.
- A szakirodalomra hagyatkozva a pontosabb folytonos wavelet-transzformációt (CWT) alkalmaztam diszkrét adatsorra, ehhez azonban csak egyfajta bázisfüggvény vizsgálatát végeztem el rögzített középponti frekvencia és skálaparaméterek mellett. Így lehetőség nyílt az alaptranszformáció robusztusságának vizsgálatára kevésbé ideális feltételek mellett is. A magfüggvény jellege kritikus a művelet eredményességére, ezért a szakirodalomra hagyatkozva az EKG-analízisben gyakran alkalmazott (2.3.18.) waveletet választottam, mely trigonometrikus komponenseinek amplitúdó menetei részben tükrözik a jel morfológiáját (13. ábra).



13. ábra. A komplex Morlet-wavelet valós (feketével) és képzetes (pirossal) része konstans skálaparaméter és eltérő központi frekvenciák (sorrendben: $\omega_0 = 3, 6, 9 \text{ rad/s}$) mellett. Általános feltételekre hagyatkozva, pozitív és negatív hullámokkal is egyaránt rendelkező formát választottam. A 12. ábra 1/a jelére (500 Hz a mintavételi frekvencia) szimulációk alapján az ideális skálaparaméter $a = 0.04$, a központi frekvencia $\omega_0 = 6 \text{ rad/s}$.

- Minden módszer alkalmazása előtt simítást végeztem a nyers jelen (2.3.20.) képlet szerint, hogy a nagyfrekvenciás oszcillációk és a fehérzaj jelentőségét csökkentsem. Az átlagolás méretét (sugarát) szimulációk segítségével igazítottam a sztochasztikus komponensekhez úgy, hogy a jel morfológiája lehetőleg ne változzon lényegesen (14. ábra).



14. ábra. Az alapjel egységes simítása különböző sugarú kernelekkel. A bal oldali alapjel a hibátlan referencia, középen a QRS tartalmazta oszcilláció, jobbra a zajkomponens különböző szintű eliminációi láthatók. Ideális választásnak 8 ms (pirossal) adódott.

- Tekintve, hogy a DOM előjeles különbségeket szolgáltat (2.3.11.), a kiemelés minőségének szemléltetésére definíciójának módosítását használtam fel:

$\mathbf{x} = x_0..x_N$ – a kiindulási diszkrét adatsor

$$(d\mathbf{x})_i := |x_i - x_{i-k}|, i \in \{0, \dots, N-1\} \quad k \text{ alkalmas egész} \quad (3.1.1.)$$

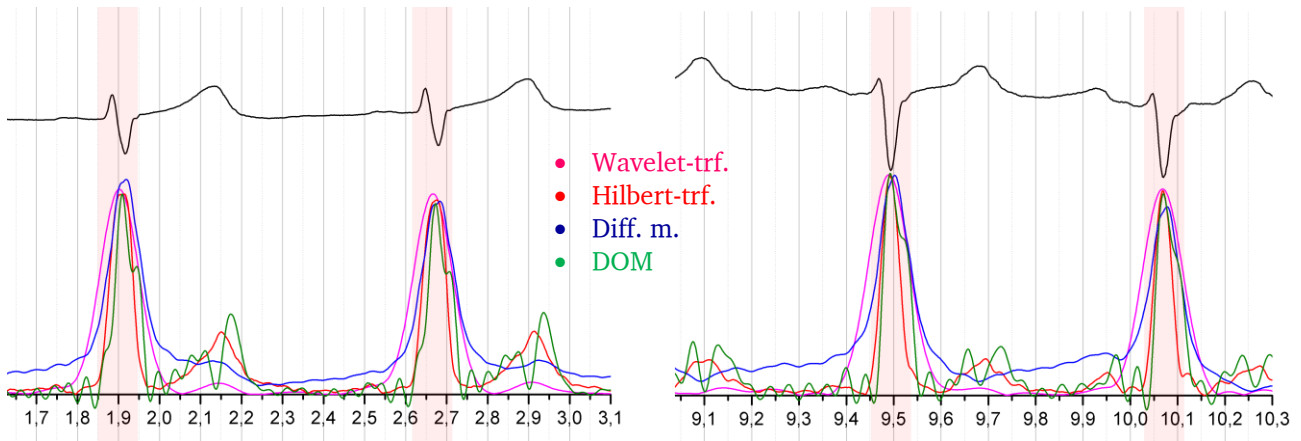
$$\mathbf{x}_a = LPF\{d\mathbf{x}\}$$

3.1.1. Ideálisnak tekinthető jelalakok tesztjei

Az eredményeket az alábbi pontok szerint szemléltetem:

- Az ábrák viszonylagos arányokat láttatnak, ezért a függőleges skálát elhagytam, a vízszintes skála pedig csak a tájékozódást segíti; a mennyiségek ezeken másodpercben értendők.
- A jobb áttekinthetőség érdekében a jelet és annak transzformált alakjait egymás alatt helyeztem el, a detektálandó QRS-ek időtartamait pedig halvány árnyalattal emeltem ki.

Csúskereséshez ideálisnak tekintem a 12. ábra 1. és részben 2. csoportját. A jelek jó részt zavar- és zajmentesek, a QRS-ek vizuálisan is jól elválnak környezetüktől, a felvétel legmarkánsabb változásait jelenítik meg. A módszerek többségét a szakirodalom ilyen jelek esetén teszteli, általában additív fehérzaj mellett. A felvételekre valamennyi módszer meszszerűen jó kiemelést biztosított (15. ábra).

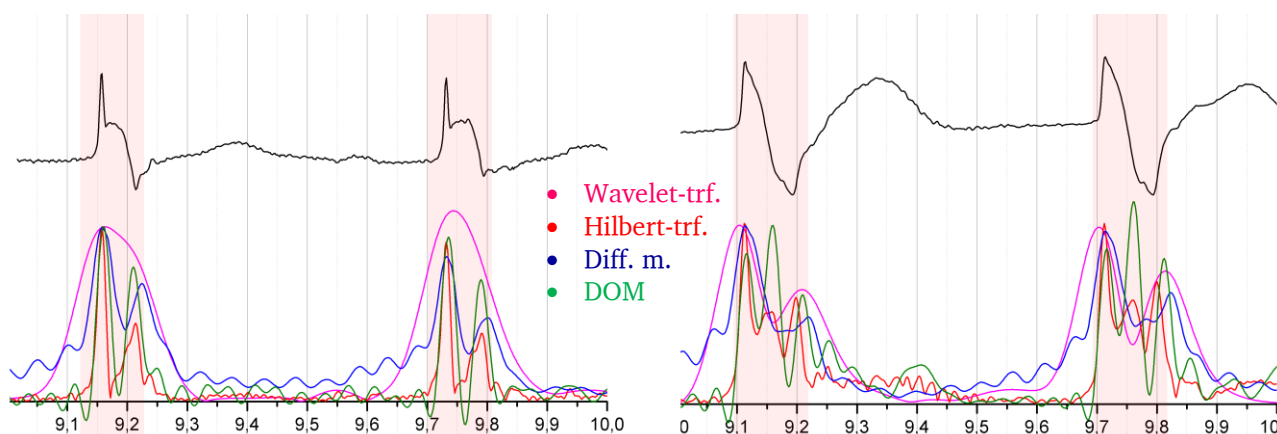


15. ábra. A transzformációkkal kapott függvények tulajdonságai ideálisnak tekinthető EKG-jelekre (12. ábra, 1/a, 1/c). Az egyes eredményjelek egymáshoz skálázottak, így arányaiban mérhetők össze a nevezetesebb szakaszokra adott válaszok (nagyobb méretben: [I] melléklet).

A legsimább, legszelektívebb kiemelést a wavelet-transzformáció biztosította, mely a T-hullámot jelentéktelen mértékben képviselte, szemben a Hilbert-transzformációval, amely azonban lokalizáltabb választ mutatott. A differenciákon alapuló módszer ezekre a mintákra a kettő között teljesített, míg a leggyengébb eredményt a kevésbé kifinomult DOM szolgáltatta.

Adaptív szintmetszési algoritmusokban gondolkodva valamennyi módszernél megfogalmazhatók olyan szabályok, melyek alapján a QRS határai azonosíthatók, azaz valamennyi módszer alkalmas a 12. ábra 1. kategóriájához hasonló jelek kiértékelésére.

A több deformitást tartalmazó MIT-BIH adatbázisban számos minta esetén megjelenik olyan morfológia a kiemelésben, aminek egyre inkább redundánssá váló értelmezése révén az azt értékelő intelligencia vagy szabályrendszer bizonytalansága várható. A CWT a még azonosíthatatlan QRS-ekhez igazított skálaparaméterrel lenne hatékony, a differenciált formákon alapuló módszerek pedig a QRS-en belül is csak a domináns változást jelölik meg, aszimmetriát vagy többszörös csúcsokat okozva (16. ábra).



16. ábra. Az ideálistól eltérő minták (12. ábra, 2/a, 2/b) vizsgálata. Extra élek, csúcsok a wavelet-transzformáció eredményét nem befolyásolják jelentősen (bal oldali kép), de alacsony deriválttal rendelkező helyeknél (jobbra) a modell szétválaszt (nagyobb méretben: [II] melléklet).

A 16. ábra bal oldalán a wavelet-módszer kivételével valamennyi eredmény tartalmaz valamekkora zavaró mértékű torzulást, míg a jobb oldali ábrán már annál is megjelennek másodlagos csúcsok, bár az esemény lényeges helyzetét továbbra is helyesen jelöli ki.

A legjelentősebb indokolatlan szétválasztást a DOM és a Hilbert-transzformációs módszerek szolgáltatták, melyek szintmetszése nem ad egyértelmű eredményt, a differenciált formákon alapuló módszer itt egységesebb, de a görbe aljának kiszélesedése szintén értelmezési gondokhoz vezethet: alacsonyan megválasztott szintmetszések a vizsgálatok kezdetét a P-csúcs elé helyezhetik, ezért kiértékelés során az EKG jellemző időtartamait (1. táblázat) is figyelembe kell venni.

3.1.2. Rendhagyó jelalakok, artefaktumok tesztjei

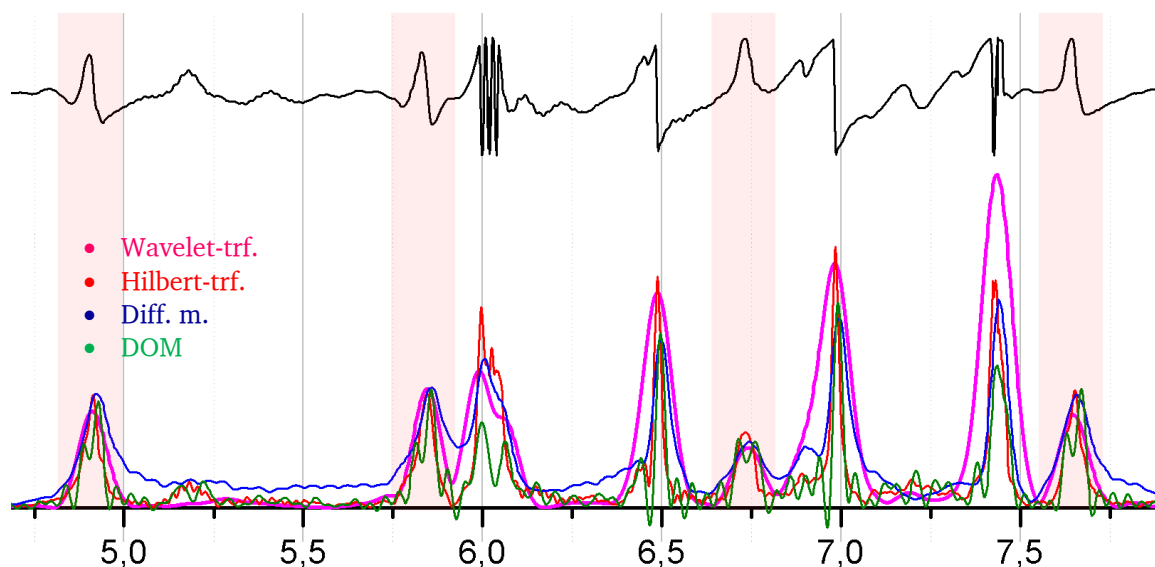
A talán legmarkánsabb hiba a többnyire kontaktjelenség okozta éles potenciálugrás, mely véletlenszerűen, jel szintjének hirtelen változásaként, „töréseként” jelenik meg a felvételen (12. ábra, 3/b, c, f). Gyakorisága az általam vizsgált minták esetén közelítőleg 5 % a helyes QRS-ek számához mérten.

Ha a jelenség a detektálandó QRS tényleges határain belülre esik, az a vizsgálatok kimenetelét csak kis mértékben befolyásolja (akkor jelentékeny, ha az R-csúcs helyett ezt jelöljük meg és az R-től való távolsága is nagyobb a vizsgálat által elvárt pontosságnál).

Tapasztalataim szerint a QRS határaihoz 16-18 ms-on belül bekövetkező törések a legtöbbször feloldhatatlanok, gyakran még vizuálisan sem dönthető el – vagy csak más QRS-ekkel való összehasonlítás révén – mi alkotja a jelet és mi az artefaktumot.

Az R-hullám helyett a detektálás folyamán gyakran a QRS deriváltjának első pozitív vagy negatív maximumát tekintik lényegesnek, mert ekkor a törés kapcsán megjelenő hiba minimalizálható (pl. a QRS végéhez közeli törés az RR-távolságokat egyáltalán nem befolyásolja). A komplexum elején megjelenő feloldatlan potenciálugrás átlagosnak tekintett 850 ms RR-távolság esetén a ténylegestől 2-3% körüli eltérést jelenít meg, miközben a vizsgálatok számára fontos természetes ingadozás abszolút skálán 0-20% között mozog. A hiba e tekintetben számottevő, de statisztikailag általában mégsem meghatározó, mert a törött széllel rendelkező QRS előfordulása ritka (átlagosan 1 ezrelék). Ettől függetlenül a szórásra épülő diagnosztikai paraméterek (2.2.14.-2.2.17) szempontjából a feloldatlan QRS-ek számát a minimálisra kell szorítani.

A következő, 17., 18. ábrák az egyes módszerek eredményeit mutatják be oszcillációk, zajok, a QRS-ekhez közeli és általános helyzetű potenciálugrások esetén.

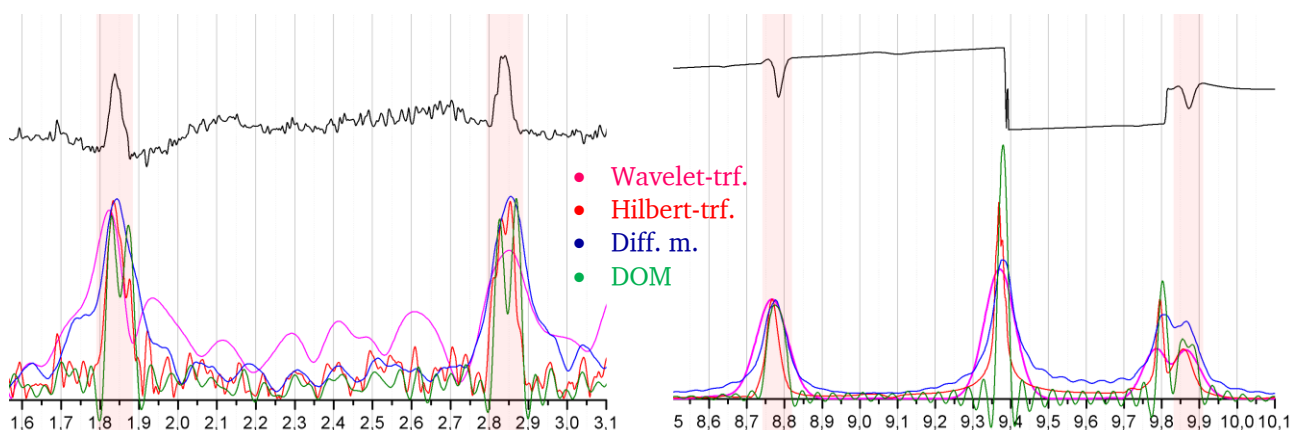


17. ábra. Általános helyzetű potenciálváltozások hatása a transzformációs alakokra (12. ábra, 3/b). Ideális esetben a törések képeinek kisebbeknek kellene lenniük a QRS-t jelölő csúcsoknál.

A függvények deriváltjaival dolgozó megoldások erős csúcsot adnak a hibára, de a Wavelet-transzformáció sem teljesíti maradéktalanul az elvárásokat (érdemes megfigyelni, hogy az ábra jobb oldalán látható legmagasabb wavelet-válasszal rendelkező hiba más regisztrátumokban jelölhetne helyes QRS-komplexust). Természetesen waveletek esetén lehetőség van hasonló módszerekkel magára az artefaktumra rákeresni (pl. törésre Haar-magfüggvénnyel) és ezeket előzetesen eltávolítani a jelből. A CWT számításigénye azonban jelentős és ezt egy keresőrendszer tervezésénél figyelembe kell venni. A sebesség a felbontás kárán FWT (*fast wavelet transformation*) használatával javítható, más alternatívaként pedig DWT (*discrete wavelet transformation*) használata szolgálhat - FFT-IFFT-t használva - a konvolúció kiszámítására. A QRS-ekhez képest a legkisebb hibaerősítéssel a más szempontokból gyengébb DOM rendelkezett.

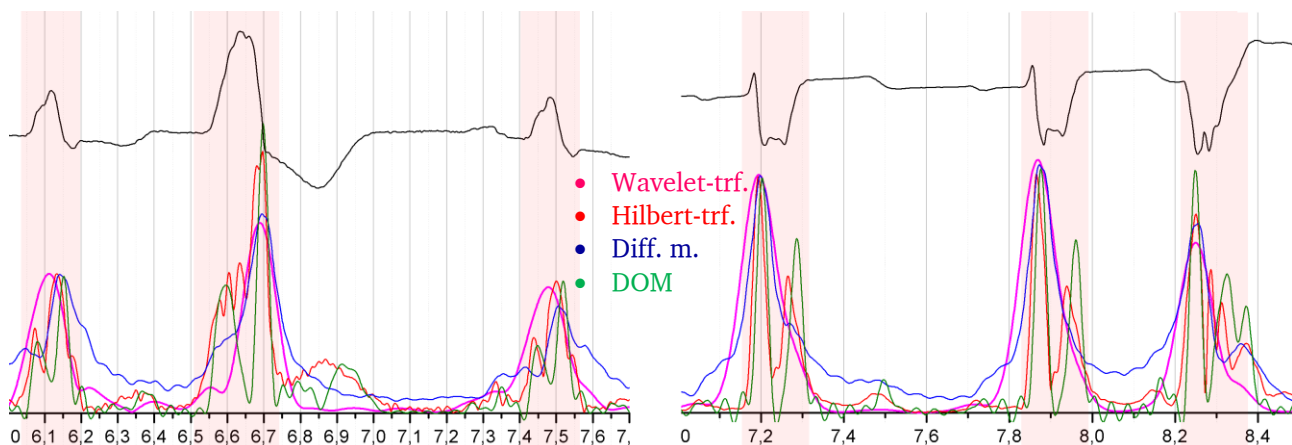
Az események határainak becslésére használatos adaptív küszöbszint törést azonosítva közeli helyes csúcsok kihagyását okozhatja, konstans szint pedig a 12. ábra. 3/f. jelének skálaváltásai miatt eleve nem használható.

Ha a vizsgált jelet a frekvenciatérben a jel spektrális tartományával átfedett zaj terheli, további szűrések vagy átlagolások egyre kevésbé hatékonyak, hiszen a jel informatív morfológiáját is befolyásolják. Ilyen esetekben az ismertetett eljárások sem adtak egyöntetűen kezelhető válaszokat (18. ábra).



18. ábra. Zajos és a QRS-hez közeli potenciálugrást tartalmazó esetek (12. ábra, 3/a, 3/c). A bal oldali ábrán szembevető a WT zavarérzékenysége: jóformán a kiemelésekkel összemérhető másodlagos csúcsokat jelenít meg. A második illusztráción jobbról egy QRS-hez közeli törés és az erre adott válasz látható. A WT itt két egyforma összerosott csúcsot képez, lényeges különbséget csak a Hilbert-transzformáció és a DOM szolgáltat (nagyobb méretben: [III] melléklet)

Az ábrák alapján megállapítható, hogy a jelet terhelő olyan zavarok, zajok, melyek esetében az átlagolás nem eléggé eliminálja azok jelenlétét, a WT robusztusságát jelentősen csökkentik. A QRS-hez közel eső letörést markánsan a DOM és a Hilbert-transzformáció különíti el, de ez az eset nem különbözik számottevően a 16. ábra jobb oldalán látottaktól, ahol a szétválasztás szükségtelen. A probléma látványosan alacsony változékonyságú, kiterjedtebb QRS-ek esetén tapasztalható, amikor a transzformált jel csúcsa csak a legdominánsabb deriválttal rendelkező területet jelöli ki (19. ábra.).



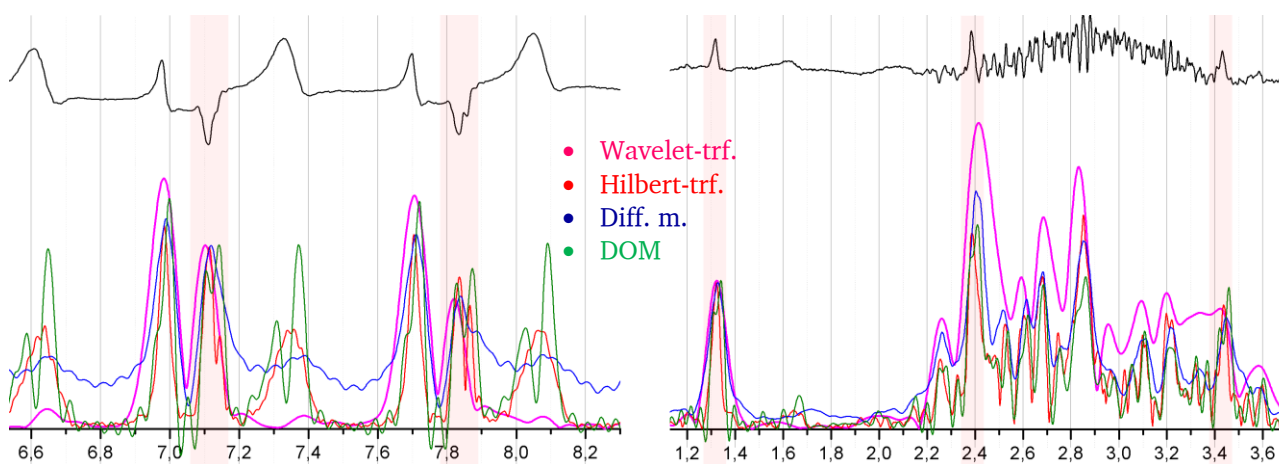
19. ábra. Időben kiterjedt és széles, valamint U-jellegű QRS-ek (12. ábra, 3/d, 3/e) vizsgálata (nagyobb méretben: [IV] melléklet).

Míg egyszerűbb esetben a QRS-ek a kapott csúcsok adott szintmetszetei alapján határozhatók, a 19. ábra bal vizsgálatánál egységes stratégiát nem lehet megadni. A WT sávszűrő tulajdonságai révén a bal oldali ábra időben kiterjedtebb QRS-ének a hátsó falát azonosítja, a kiemelés félérték szélessége pedig az azonosítandó QRS szélességének alig a felét teszi ki: a szintmetszés a Q-pont valószínű helyét a QRS maximuma körül határozná meg.

Ha metszési pontok magasságát elegendően csökkentjük, akkor pl. a harmadik QRS esetében lesz a Q helyzetének becslése bizonytalan. E tekintetben a DOM és a Hilbert-transzformáció megbízhatóbb eredményt szolgáltathat.

Hasonló probléma jelenik meg a 12. ábra, 3/i. jelének vizsgálatánál is, ahol a QRS közepén lankás, vízszinteshez közelítő platóval rendelkezik. Ezt kórelőzmény vagy a mérés hibája is okozhatja, amikor a szonda erősítése túlvezérlődik. Az utóbbi esetben a minta természetesen informatív marad, ha a kérdéses vizsgálatot a QRS helyzetéhez kötött, de azon kívüli régiókban végezzük, azaz megfelelő azonosításuk ebben az esetben is elvárható.

Egyes esetekben a P-hullám mérete a QRS-sel válhat összemérhetővé, ami kifejezetten zavaró, ha emellett még a morfológiája is emlékeztet arra. Ilyenkor nem várható el szelektív kiemelés, csak az, hogy az azonosítható események jól elkülöníthetőek legyenek. További értékelés már az osztályozó feladata. A 20. ábrán nagy P-hullámok megjelenésére és lokálisan jelentkező erős zaj hatására látunk példát.



20. ábra. A QRS-sel összemérhető P-hullámok és lokálisan megjelenő erős zaj esete (12. ábra, 3/g, 3/h) vizsgálata. Az ábrán halványan kiemelttem a QRS-t tartalmazó tartományokat (nagyobb méretben: [V] melléklet).

Az erős P-hullámok szignifikánsabban is megjelenhetnek, mint a QRS-ek a transzformációk eredményei (20. ábra) szerint, de az adaptív küszöböt a P-hullám QRS-től való átlagos természetes távolságának ismeretében megválasztva valamennyi módszer szelektív lehet. A DOM és a Hilbert-transzformáció zavaró módon a T-hullámot is erősen kiemeli, előbbi a detektálendő jel skálájával azonos mértékben.

A módszereket összehasonlítva kitűnik, hogy invazív eredetű jelekre akkor lehet egy csúcsdetektor hatékony, ha az előfeldolgozó zajokra kevésbé érzékeny és emellett olyan transzformációt használ, amely a bemutatott módszerekhez képest a QRS határait dinamikusabban kezeli. A továbbiakban az általam választott nemlineáris transzformációt és az erre épülő csúcsdetektor-alkalmazást mutatom be.

3.2. Az előfeldolgozó kialakítása

Az előző pontban rámutattam az ismertebb módszerek invazív eredetű felvételek esetén megjelenő hiányosságaira, melyek egyes minták automatikus kiértékelésénél zavaró mértékű bizonytalanságot okozhatnak. Mind a sebesség, mind a hatékonyság kérdését figyelembe véve olyan detektor-algoritmus elkészítését tűztem ki, mely ezeknél a jeleknél is minimális tévesztéssel rendelkezik.

Kutatásaim során minták utólagos (*offline*) feldolgozásával, vizsgálatával foglalkoztam, melyek az azokat rögzítő berendezések elektronikus és szoftveres korrekciói (2.3.1. fejezet) révén már a megfelelő jelkezelésben részesültek. A preprocesszor-modell kapcsán nem kellett a jel kondicionáló szűrésével foglalkoznom, mindössze a megfelelő transzformáció és az erre épülő osztályozó kialakításával.

3.2.1. Nemlineáris transzformáció

A mintahalmaz bizonyos elemei olyan felvételeket tartalmaznak, melyek esetében a QRS-ek követési távolságai egymást követően akár 50-150%-kal is eltérhetnek, az átlagosnak tekinthető 10-15%-hoz képest. A változások látszólag véletlenszerűen jelentkeznek az időben, azaz a készítendő algoritmus első rendben nem hagyatkozhat az EKG ritmusának jellegzetességeire, másrészt azt tapasztaltam, hogy kiértékelhetetlen szakaszokban célszerű a lehetséges pozícióban a legmegfelelőbb eseményt érvényesíteni (ez csökkenti az RR-távolságokra épülő mutatók hibáját) és természetesen a kézi korrekcióra lehetőséget biztosítani.

Az EKG-jelet elsőként eseményekre kell bontani (szegmentálni), majd azokat osztályozni. Számos szimulációt elvégezve végül a következő nemlineáris függvényt találtam ideálisnak.

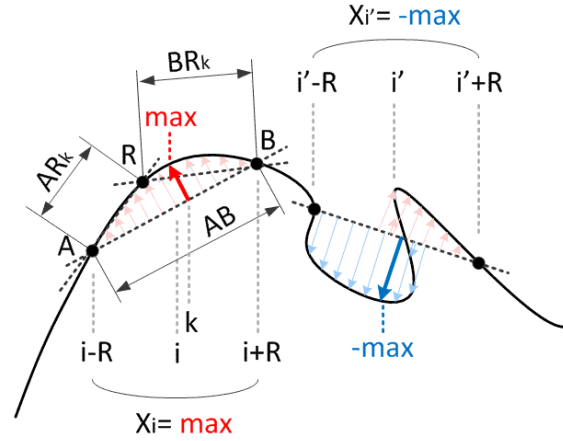
Legyen a kiindulási adatsor $x = x_0..x_N$. Jelölje az i -edik pont $R \in \mathbb{N}^+$, $R \geq 1$ sugarú környezetébe tartozó elem indexét $k \in [i - R, i + R]$. A jel (diszkrét) transzformáltja:

$$X_i(R) := \text{sgn}(h) \cdot \max_k \left\{ \sqrt{BR_k^2 - \frac{(AB^2 + BR_k^2 - AR_k^2)^2}{4AB^2}} \right\}, \quad (3.2.1.)$$

$$\begin{aligned} AR_k &:= \sqrt{(x_k - x_{i-R})^2 + (k - i + R)^2} \\ BR_k &:= \sqrt{(x_{i+R} - x_k)^2 + (i + R - k)^2} \\ AB &:= \sqrt{(x_{i+R} - x_{i-R})^2 + (2R)^2} \\ h &:= x_k - x_{i-R} + \frac{x_{i+R} - x_{i-R}}{2R} (i - R - k) \end{aligned}$$

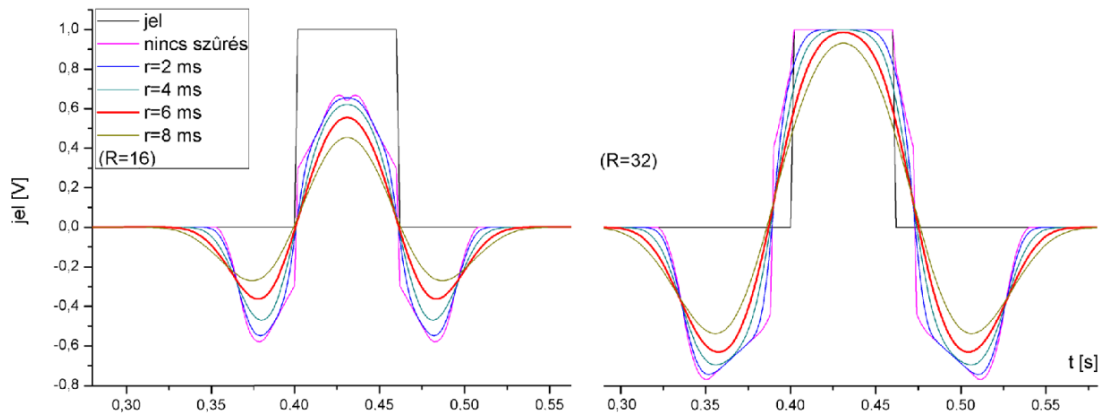
és $\text{sgn}(\cdot)$ az előjelképző függvényt jelöli.

A művelet egyszerű geometriai jelentéssel bír, melyet a 21. ábra szemléltet. Az eredmény a függvénynek a kernelsugár által meghatározott pontokon átmenő egyenestől mért legnagyobb távolsága; ha ez a pont az egyenes fölött található, a keletkező érték pozitív, egyébként negatív. Egyszerűen úgy is fogalmazhatunk, hogy a vizsgált szakaszon (AB) a legintenzívebb kitérés nagyságát fejezi ki előjelesen.



21. ábra. A (3.2.1.) művelet kimenetének előállítás. Adott R -sugár mellett az i -edik index esetében a függvénynek az A-B pontokra illesztett egyenestől való maximális távolsága alkotja a transzformált értékét. A maximális eset indexéhez tartozó függvényérték nagyobb, mint az egyenes azonos indexű pontja, emiatt a keletkező érték pozitív. Az i' index esetén a kernel szélességén belül egy az egyenes alatti pont van maximális távolságban, negatív előjelet adva.

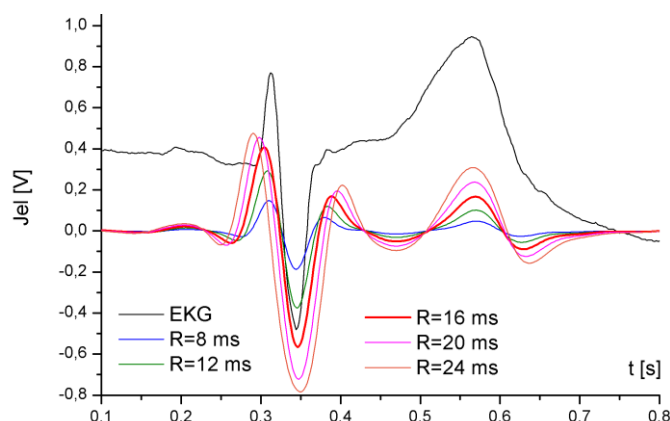
A transzformáció szimulációi során az előjelváltások okozta éleket-sarkokat a későbbi szabályrendszer egyszerűsítéséhez simítással csökkentettem, az alapjelet a 3.1. fejezetben leírt módon előzetesen szintén simítottam. Ezekre kiegészítő műveletekre a továbbiakban a transzformáció részeként tekintek.



22. ábra. A négyszögjelre adott válasz különböző kernelsugár (R) és az utólagos simítás sugara (r) szerint.

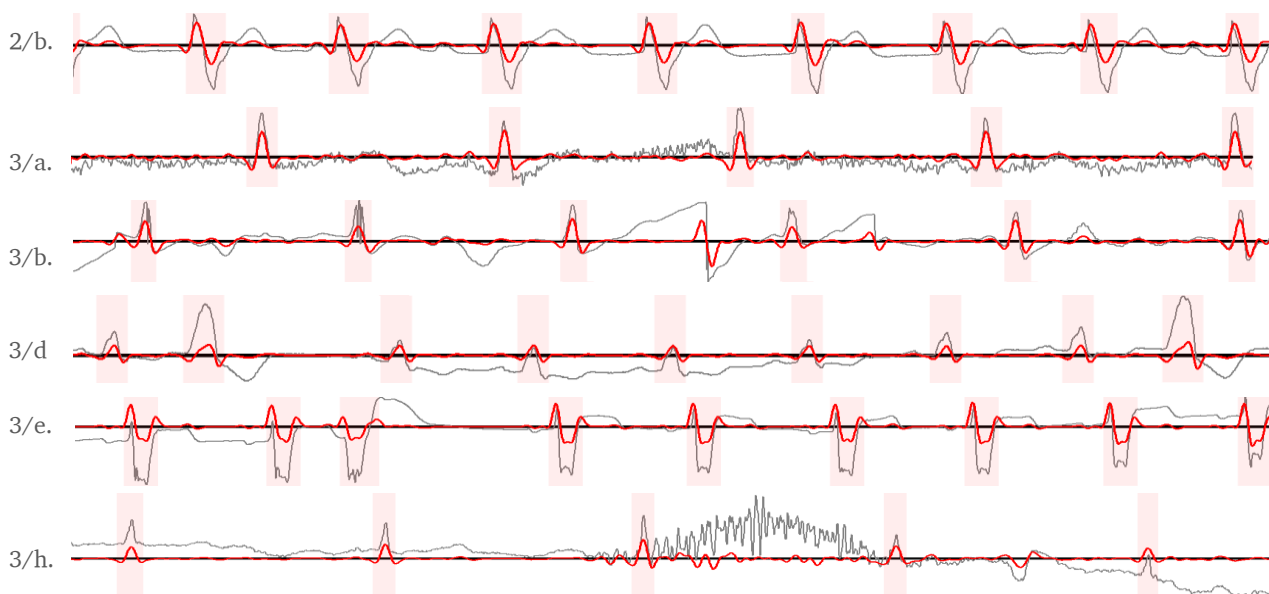
A 22. ábra egy 60 ms hosszú (közelítőleg ennyi az átlagos QRS komplexum szélességének fele), egységnyi nagyságú négyszögjel képét mutatja különböző transzformációs kernelméretek (R) és simítási sugarak (r) mellett. A $r=6$ ms simítási sugár a kernelméret széles tartományán egyöntetű és sima választ eredményez és egyben a legkisebb ilyen tulajdonsággal rendelkező érték.

A 23. ábrán a 12. ábra 1/a jeléből látunk részletet, melyet immár rögzített simító paraméter mellett vizsgáltam meg.



23. ábra. Ideálisnak tekinthető QRS különböző sugárral vett transzformáltjai. Megfigyelhető, hogy az eredményjel a QRS meghatározó formai nyomaival rendelkezik, az alapvonal ingadozását azonban szinte teljesen eliminálja. Nagyobb sugarakra a T-hullám dominánsabb választ jelel meg, de az R-hullám már nem emelkedik jelentősen. A rendelkezésemre álló mintákon lefuttatva a módszert az ideális méretnek $R=16$ ms-18 ms tartományt találtam, ami alapján a detektor alkalmazás elkészítéséhez a minimális $R=16$ ms-ot választottam (vastag vonallal kiemelve).

A tesztek során valamennyi EKG QRS-ei (a rendhagyó alakokat is beleértve) jellemükben hasonló formákat képeztek, melyek azonosítása és határainak vizsgálata később egyszerű szabályrendszer alapján elvégezhető. A 24. ábrán néhány mintarészlet eredménye látható. A zajokra való érzéketlenség jól látható az ábra 3/h. eredményén, ha összevetjük a bemutatott módszerek által szolgáltatottakkal (3.1.2. fejezet; 20. ábra jobb oldala).



24. ábra. A 12. ábra néhány rendhagyó alakú EKG-részlete (szürkével) és azok transzformáltja (pirossal). A detektálendő eseményeket halvány színnel emeltem ki a jobb átláthatóság érdekében. Észrevehető, hogy a kapott QRS-válaszok szélessége arányos a kiinduló jelével, ugyanakkor a zajra és az alapvonal ingadozásra való érzékenység minimális. A töréspontokat nem szükségképpen jeleníti meg erősítve (3/b.), szemben a korábban vizsgált módszerekkel.

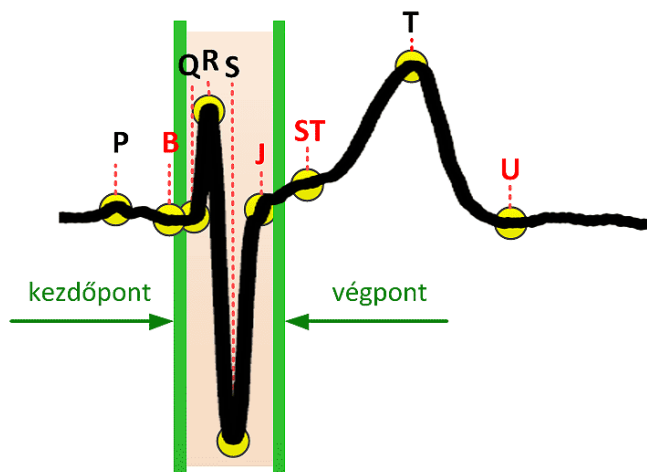
3.2.2. A szegmentáló algoritmus

A hatékonyságot figyelembe véve a minta lehetséges QRS-eseményeinek (ezekben lehetnek tévesen megjelölt szakaszok is) összegyűjtése során törekedni kell, hogy:

- Tényleges QRS ne maradjon ki.
- A kapott halmaz minimális méretű legyen.
- Az események határai jól definiáltak legyenek, azaz egyöntetű formák kezdő- és végpontjainak relatív pozíciói is hasonlóak legyenek.

Az elvárásoknak a korábban elhangzottak tükrében nem mindig könnyű egyszerre megfelelni. Mivel a QRS kihagyását mindenképp ki kell zárni, a második pontot csak másodrendben vettem figyelembe.

Az események határait úgy érdemes megválasztani, hogy azok azonosítása konzekvens és jól algoritmizálható legyen. A szegmentáláshoz a 25. ábrán szemléltetett definíciókat választottam.



25. ábra. A QRS határaiként definiált pontok tartományai (zöld sávok). Sikeres azonosítás esetén B, J, ST pontok azonosítása leegyszerűsödik: B - a kezdőpont környezetének legkisebb abszolút változékonysággal rendelkező pontja; J - a végpontot megelőző könyökpont, a ST - a végpontot követő, a J-ponthoz képest 100 ms-ra kezdődő kb. 60 ms-os tartomány inflexió pontja.

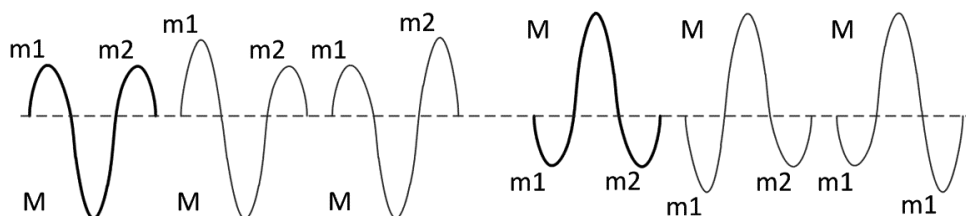
A QRS kezdetének közvetlenül a Q-hullámot megelőző szűk időtartományt azonosítottam. Esetenként ez egybeeshet a B-ponttal, de jellemzően a B-pont és a Q-hullám kezdete közötti szakasz egy pontja. Az aktivitás végeként a J-pontot 10-20 ms-al meghaladó részt jelöltem ki, ami az ST-pontot nem haladja meg.

A 24. ábrán bemutatott, nemlineáris transzformációval kapott alakokon a QRS-komplexusok kiemelt, pozitív és negatív szélsőértékekkel rendelkező, waveletekre emlékeztető formával jelennek meg.

Teszteket végezve a kapott függvény wavelet-transzformációjával a módszer szelektivitása nőtt a derivált jel alkalmazásához képest, de a jelentős számítási igény mellett a QRS határainak azonosítása továbbra is problémákba ütközött: a wavelet sávszűrő jellege a zajok erősödő járulékát képezte, ill. markánsan továbbra is a QRS-en belüli legnagyobb változékonyságú szakaszt jelölte ki, emiatt további alkalmazását elvettem.

Felmerült a kérdés, hogy lehet-e sebességben is jobb módszert felépíteni, a 24. ábra QRS-einek transzformált alakjaira alapozva, mely az R-csúcs azonosításával párhuzamosan az esemény szegélyeit is kijelöli.

A 24. ábra mintáin megfigyelhető, hogy az átalakított QRS-ek mindegyike a 26. ábrán látható, három lokális szélsőértékkel rendelkező alapvető formák különböző mértékben torzított és eltérő szélességű változataiként jelennek meg.



26. ábra. A transzformált QRS-ek alappontjai (*M* – domináns, *m*-határoló szélsőérték)

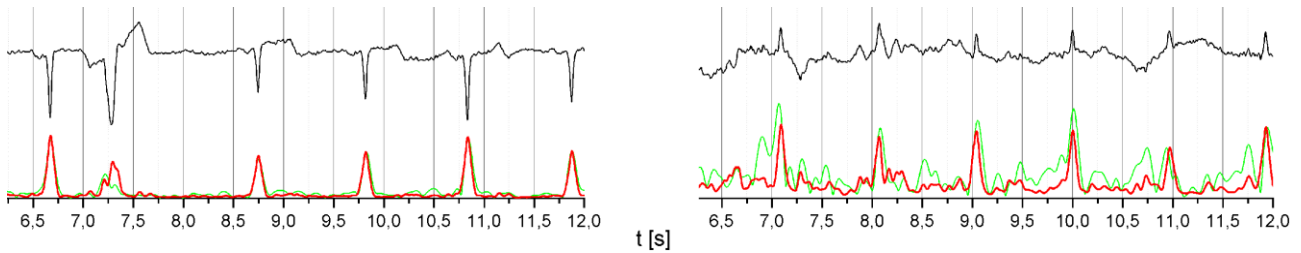
A továbbiakban elsősorban ezeknek a formáknak a vizsgálatára és kiértékelésére hagytam. Felfedve a szegmentálás lehetséges lépéseit, a gyakoribb QRS-alakok idealizált, zavarmentes modelljeit a Morlet-wavelet képzetes részének felhasználásával szimuláltam, melyek transzformáltját és első deriváltját is előállítottam. A 27. ábrán néhány példát láthatunk a pozitív és negatív domináns transzformált csúccsal rendelkező QRS-ek válaszaira.



27. ábra. A Morlet-wavelet segítségével generált mesterséges QRS-formák vizsgálata (a vizsgálati jel – fekete, a transzformált jel – piros, a vizsgálati jel deriváltja – kék színnel jelölve). A felső két sáv transzformált alakjainak lokális szélsőértékei közül a maximális nagyságú pozitív, az alsó két sáv esetén negatív. Az események elvárt kezdő és végpontját zöld vonalak jelölik.

A detektálás során elsőként domináns szélsőértéket (*M*) kell lokalizálni, egy adott keresési sugáron belül. Ezt a legnagyobb olyan távolság feleként választottam meg, amely biztosan nem tartalmazhat két érvényes R-csúcsot egyszerre. Az elméletileg várható legkisebb R-R távolság 450-500 ms (extraszisztolés ütések esetén nagyon ritkán 380-400 ms körüli érték is előfordulhat), így végül 180 ms-ot alkalmaztam.

A keresést a transzformált alak abszolút értékének simított ($r=8$ ms) formáján végeztem, mely a wavelet-transzformációhoz hasonlóan jó kiemelést biztosít (28. ábra).

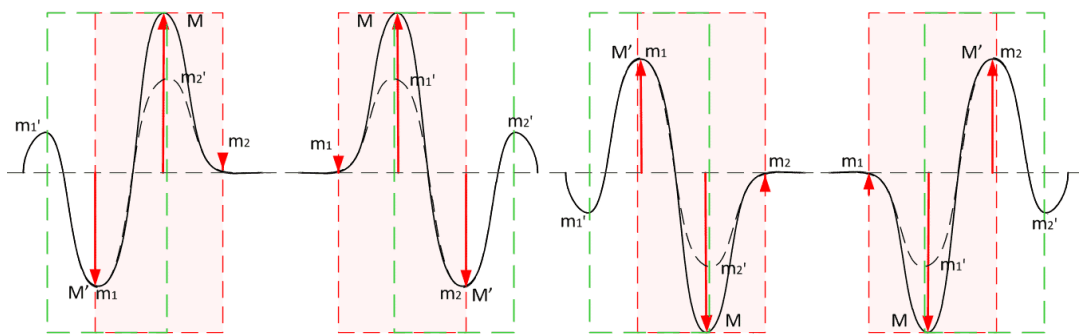


28. ábra. Események kiemelése a lokális maximumkereséshez (pirossal a nemlineáris transzformáció kimenetének simított abszolút értéke (αT), zölddel a wavelet-transzformáció eredménye látható). A bal oldali minta átlagosnak tekinthető, míg a jobb oldal jelentékeny zajjal terhelt. Az összehasonlíthatóság kedvéért a függvényeket a legjobb QRS (mindkét esetben jobb oldalon) kiemelése alapján egymáshoz skáláztam, az EKG-jelet pedig följük helyezve ábrázoltam.

Normál esetben egy keresési szakaszon belül a QRS domináns, de ritkán, extrém mértékű P-hullám, vagy közeli potenciálugrás lehet jelentékenyebb (12. ábra, 3/g, c), ezért az összes értékes esemény kigyűjtéséhez többszörös vizsgálat szükséges.

A találat a 26. ábra M-pontját, azaz a QRS legélesebb csúcsát azonosítja. A következő lépés az ezt határoló lokális szélsőértékek, m_1 és m_2 meghatározása.

A 27. ábra mintáinak bal és jobb szélén látható módon előfordulhat, hogy az m_1 és m_2 pontoknak a nulla szinthez viszonyított magassága erősen aszimmetrikussá válik. Természetes minták zajkomponensei elősegíthetik, hogy ezekben az esetekben domináns hullámként valójában az egyik oldalsó pontot találjuk meg, emiatt erre vonatkozóan vizsgálatokat kell végezni. A probléma lehetséges megjelenési formái láthatók a 29. ábrán.



29. ábra. Tévesen detektálható domináns hullámok megjelenési formái. A zaj az eredeti jel egyik lokális szélsőértékét növeli maximálissá. Zöld szaggatottal az elvárt vizsgálati szakasz (m_1' , M' , m_2'), a piros a korrekció hiányában tévesen választható tartomány (m_1 , M , m_2) látható. A detektor további korrekciói zajmentes jelle tévesztés esetén is jó eredményt szolgáltatnak, a vizsgálati pontok áthelyezését a hatékonyság általános biztosítása indokolja.

A korrekció feltételrendszere a természetes mintákat elemezve egyszerű tapasztalati szabályokkal megfogalmazható, ugyanis a hibásan azonosított m_1 , m_2 egymáshoz mért, nulla szinthez képest felvett magasságainak ($h(m_1)$, $h(m_2)$) aránytalansága jellemzően magas, mindemellett az egyik pont az M-dominanciájával vetekszik.

Legyen $h(m)$ az m -pont nulla szinthez viszonyított magassága. Ekkor

$$\begin{aligned}
 & HA \left(h(m_1) < \frac{h(m_2)}{10} \text{ ÉS } h(m_2) > \frac{h(M)}{2} \right) \\
 & \quad \text{VAGY} \qquad \qquad \qquad \text{áthelyezés szükséges.} \qquad (3.2.2.) \\
 & HA \left(h(m_2) < \frac{h(m_1)}{10} \text{ ÉS } h(m_1) > \frac{h(M)}{2} \right)
 \end{aligned}$$

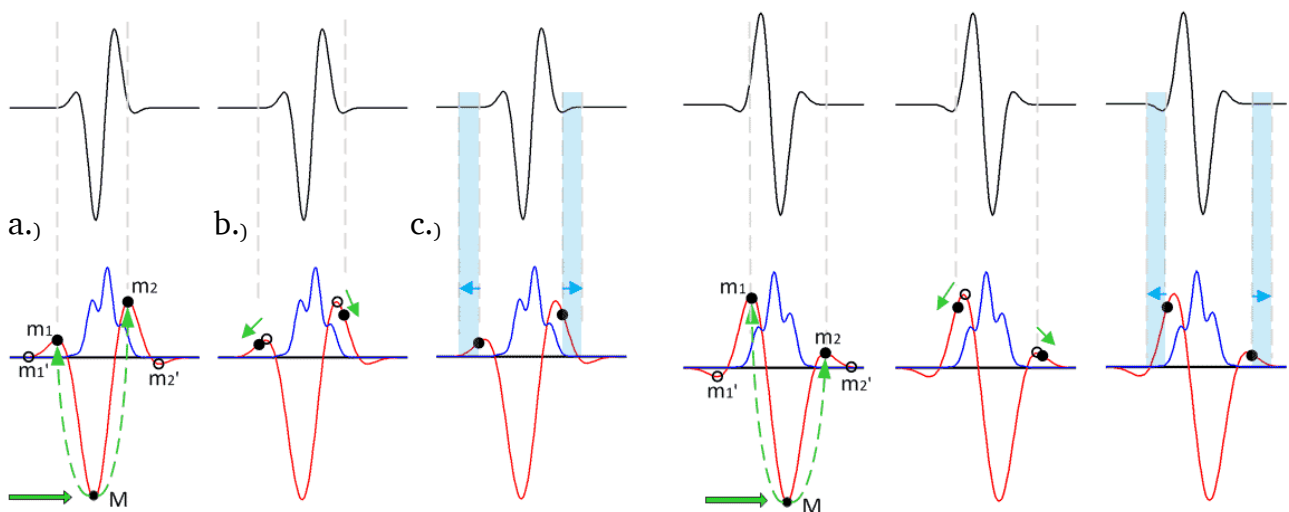
A QRS határait az előzőekben tett észrevételeknek megfelelően legszűkebben az m_1 - m_2 szakasz jelöli ki. A 27. ábrán megfigyelhető, hogy ezek a pontok a derivált alak legszélső, jelentékeny lokális szélsőértékeivel esnek egybe, vagy azokon kissé túlnyúlnak.

Természetesen ez a választott kernelmérettől függ mind a simítás, mind a nemlineáris transzformáció tekintetében, melyeket azonban a korábban leírt pontok alapján rögzítettnek tekintek.

A határok finom pontosítását a derivált alak segítségével végeztem, ehhez azonban kismértékű eltolással biztosítani kell, hogy a derivált jel m_1 , m_2 pontok környezetében található nullmetszései mindenképp azokon belülre kerüljenek.

A természetes eredetű minták tanulmányozása alapján kitűnt, hogy az eltolás mértéke oldalanként eltérő, és az oldalsó szélsőértékek nulla szinthez mért magasságától ($h(m_1)$, $h(m_2)$) valamint geometriai tulajdonságaitól függ. A tapasztalatok alapján a megfelelő új pozíció ott található, ahová a pontokat kifelé léptetve a pontok magassága 80-90%-ára csökken.

A tesztelés során 85%-os aránynál valósult meg a QRS-ek határainak legmegfelelőbb azonosítása. E fölött - 90%-ot meghaladón - zajos mintákon a derivált alapján történő pontosítás (nulla közeli minimum hely keresése) túl rövid, 70% alatt pedig néha túl hosszú korlátot szabott. A szegmentáló algoritmus lépéseit az előbbiek alapján az alábbi ábra szemlélteti:

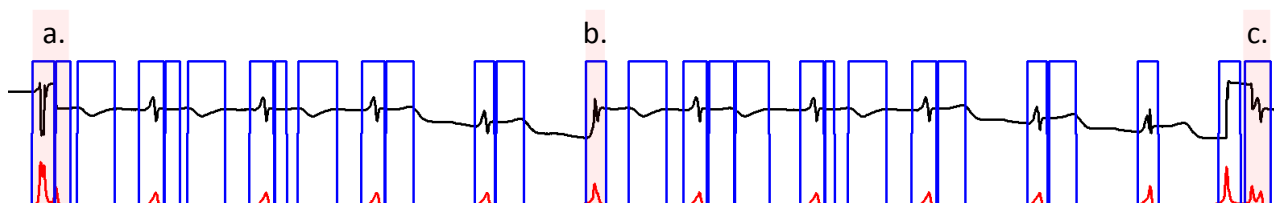


30. ábra. A QRS határainak azonosítása a transzformált alak (pirossal) és a jel (feketével) deriváltjának simított abszolút értéke (kékkel) alapján. Első lépésként M , m_1 , m_2 azonosítása történik (a.) majd eltolás (b.) után - a középponttól kifelé távolodva - a derivált alapján származtatott formán történik lokális minimumkeresés (kék sávok).

A QRS azonosítása tehát lokális szélsőértékek vizsgálata alapján történik, melyek magassága az azonos polaritású oldalon, a feltételezett határok felé csökken. Ettől eltérő eset a QRS-hez közeli, attól elválasztandó esemény jelenlétére utal. Az algoritmus működéséből adódóan a potenciálugrások nagy részét automatikusan leválasztja, de a túl közeli töréspontok leválaszthatóságára további vizsgálatok szükségesek.

Törések kezelése

A szegmentálási folyamat eredményeként rendelkezésre álló események tehát előzetesen becsült határokkal rendelkeznek. Szabályos QRS-ek esetén a végpontok minden esetben a jel Hilbert-transzformáltjának (2.3.16.) simított alakján minimumot, vagy igen csekély értéket képviselnek. Eltérő esetek rendhagyó formákat jelölnek, melyeket ebből kiindulva könnyű azonosítani (31. ábra).



31. ábra. A szegmentáló algoritmus kimenete potenciálugrásokat tartalmazó minta és egyetlen keresés esetén (feketével az EKG-jelet, pirossal a Hilbert-transzformáció eredményét, késsel pedig a kijelölt események helyzetét és kiterjedését jelöltem). **a.** Automatikusan leválasztott töréspont. **b.** A potenciálugrás a QRS elvi határain belülre esik, nem leválasztandó. **c.** Nem elkülönülő töréspont, korrigálható.

Jól megválasztott simítást (4-szeres, $r=4$ ms) végezve a normál QRS-ek az átalakítás után a Hilbert-transzformációval származtatott alakon egyszeres csúccsal rendelkező maximumokként jelennek meg, csakúgy, mint amikor a jelhiba a QRS elvi határain belülre esik (31. ábra/b.). Az utóbbi esetben a jel tartalma és a probléma forrása összemosódik, nagyon nehéz és valójában felesleges további feloldási kérdésekkel foglalkozni.

Az *a.*-val jelölt QRS-t a szegmentálás első szakasza ugyan szétválasztja, azonban a viszonylag széles kernelek alkalmazása a részeseményeket határoló pontot nem minden esetben helyezi a legmegfelelőbb pozícióba. Ilyenkor célszerű az egyes részeket ismét egy egységként kezelni és komplexebb vizsgálatot végezni.

Ehhez a vizsgált QRS határait úgy érdemes kiterjeszteni, hogy az új határpontok tartalmazzák a szomszédos esemény meghatározó csúcsait és immár valóban a forma lecsengő vonulatára kerüljenek. A QRS kiterjeszthetőségének feltételét az alábbi módon definiáltam:

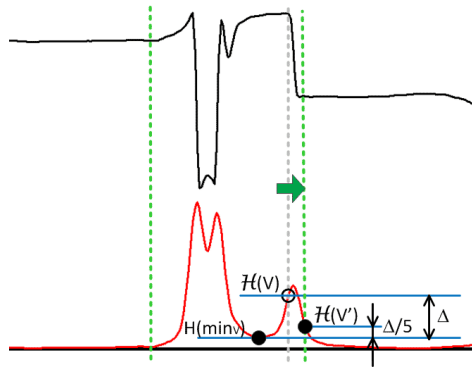
$$\mathcal{H}(V) > \frac{\mathcal{H}(max)}{5} \text{ VAGY } \mathcal{H}(min_V) < \mathcal{H}(V)/2 \quad (3.2.3.)$$

ahol $\mathcal{H}(V)$ a QRS adott oldali végpontja, $\mathcal{H}(max)$ a maximális csúcs, $\mathcal{H}(min_V) < \mathcal{H}(V)$ pedig a végpontot közvetlenül megelőző vagy környező minimumhely nagysága a Hilbert-alakon.

A végpont elléptetésének nagyságát a

$$\mathcal{H}(V') < \frac{\Delta}{5} \quad \text{ahol} \quad \Delta = \mathcal{H}(V) - \mathcal{H}(\min_V) \quad (3.2.4.)$$

alapján határoztam meg, ahol V' az új végpontot jelöli (32. ábra). A szintek meghatározásakor a mintákat terhelő zajok átlagos nagyságát vettem figyelembe. Magasabb háttérzaj esetén a maximumok lecsengő oldalai elnyúlóak lehetnek, emiatt túl alacsony szint meghatározása az új végpontot túl távol helyezné. A művelet célja csak az, hogy a szomszédos esemény legközelebbi maximuma is a QRS-en belülrre kerüljön.



32. ábra. Rendhagyó QRS határainak kiterjesztése (zöld szaggatott vonallal a kiterjesztett határokat, szürkével az előzetesen becsült határt jelöltem).

Nem elkülönített hibát tartalmaz a c. QRS, ami a Hilbert-alak többszörös csúcsainak megjelenésével jár. Az algoritmus szempontjából ezt az esetet tekintem a szétválaszthatóság határesetének is, mert a QRS tényleges alakját csak a környező helyes QRS-esek formáival összehasonlítva lehet biztosan azonosítani (önmagában vizsgálva lehetne egy ferde, „W” alakú QRS-is).

Hasonló struktúrákat megvizsgálva a továbbiakban csak azokat az eseményeket definiáltam szétválaszthatónak, amelyekre az alábbi állítások igazak:

- A lokális maximumok távolsága nagyobb, mint 34 ms és közöttük jelentős minimum ($\mathcal{H}(\min) < \mathcal{H}(\max_1)/2$ és $\mathcal{H}(\min) < \mathcal{H}(\max_2)/2$) található.
- A szétválasztás után kapott események közül a törést tartalmazó ugyanolyan jellegű potenciálkülönbséget tartalmaz, mint a kiindulási forma.
- Az alábbiakban bevezetendő dVR mennyiség legalább az egyik új esemény esetében 20%-ot meghaladó mértékben csökken.

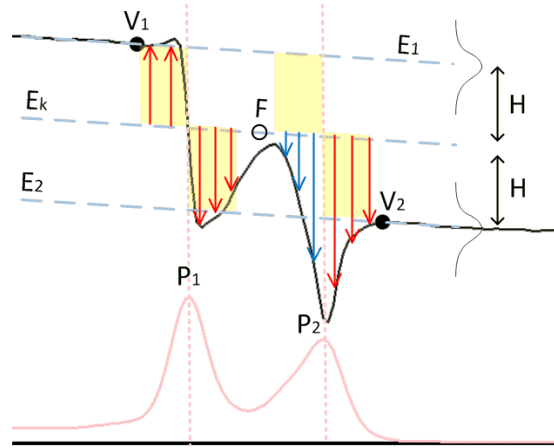
$$dVR = \frac{|EKG(V_1) - EKG(V_2)|}{\max_{i \in QRS} \{EKG(i)\} - \min_{i \in QRS} \{EKG(i)\}} \quad (0 \leq dVR \leq 1) \quad (3.2.5.)$$

ahol az $EKG(i)$ a regisztrátum i -dik adatpontját, V_1, V_2 az esemény határpontjait jelöli. Ideális esetben dVR a csak törést tartalmazó eseményre 1, a helyes QRS-re pedig nulla, de az alapvonal ingadozás és a háttérzaj miatt csak a fentebbi gyenge feltétel teljesülése várható el.

A leválasztás határpontját a Hilbert – transzformálnak az eseményen belüli domináns és az adott oldalra jellemző második legnagyobb lokális maximuma közötti minimumhely pozíciójából kiindulva határoztam meg.

Az optimális eredményhez el kellett döntenem, melyik csúcs tartozik a törésponthoz; amit egyszerű geometriai megfontolások alapján végeztem.

Az EKG-jelen dolgozva az esemény a kezdő- és végpontjának kis környezetét jellemző meredekségek átlagát határoztam meg, mellyel az E egyenes könnyen felvehető (33. ábra).



33. ábra. Potenciálugrás azonosítása nem elválasztott esetben (V_1, V_2 az esemény kezdő- és végpontja; P_1, P_2 - a Hilbert-transzformálton azonosított csúcsok pozíciói; E_1 a kezdő-, E_2 a végponton kívüli kis környezet meredekségével rendelkező, az adott határponton áthaladó egyenes; E az E_1 és E_2 átlagaként előálló egyenes; H a szintkülönbség fele). Sárga színnel azokat a szakaszokat ábrázoltam (magasabb baloldal esetén), amelyek esetén az alábbi 3.2.6 összegzés pozitív értéket (piros nyilak) vesz fel.

A P_1, P_2 csúcsok jellemzésére az EKG-jelben általuk kijelölt R-sugarú környezeteknek az E - egyeneshez képest felvett súlyozott előjeles távolságösszegét (S) használtam. Az i -edik csúcsra:

$$S_i = \begin{cases} \frac{1}{2RH} \left(\sum_{j=P_i-R}^{P_i+R} \text{sgn}(P_i - j) \cdot d_j e^{-1.73 \cdot \left(\frac{d_j}{H} - 1\right)^2} \right) & \text{ha } \text{EKG}(V_1) > \text{EKG}(V_2), \\ \frac{1}{2RH} \left(\sum_{j=P_i-R}^{P_i+R} \text{sgn}(j - P_i) \cdot d_j e^{-1.73 \cdot \left(\frac{d_j}{H} - 1\right)^2} \right) & \text{egyébként} \end{cases} \quad (3.2.6.)$$

ahol az EKG-jel és az E -egyenes előjeles különbsége a j -edik indexnél $d_j := \text{EKG}(j) - E(j)$, H a határpontok jelértékeinek abszolút különbsége, $\text{sgn}(\cdot)$ pedig az előjelképző függvény.

A súlyozáshoz Gauss-függvényt használtam, melynek paramétere úgy lett megválasztva, hogy az exponenciális járulék a d_j és H 20%-os relatív eltérése esetén 0,5 legyen. Ezzel a 33. ábra E_1, E_2 egyenese mentén futó jelértékek nagyobb mértékben vehetők figyelembe, mint az ettől távolabbiak.

A kapott S_i értékek a jel nagyságától, jellegétől, a zajok jelenlététől tág határok között mozoghatnak, emiatt értékelésük csak egymáshoz képest mérvadó: a töréspont több-

szörös (a 32. ábra példáján éppen 10-szer nagyobb) értékkel jelenik meg, mint a leválasztandó QRS-re adódó eredmény.

Az implementáció folyamán egy QRS-en belül csak két domináns csúcsot vettem figyelembe, melyek közül csak akkor tekintettem valamelyiket töréspontnak, ha az legalább kétszer akkora értéket képvisel a 3.2.6. képlet alapján, mint a másik.

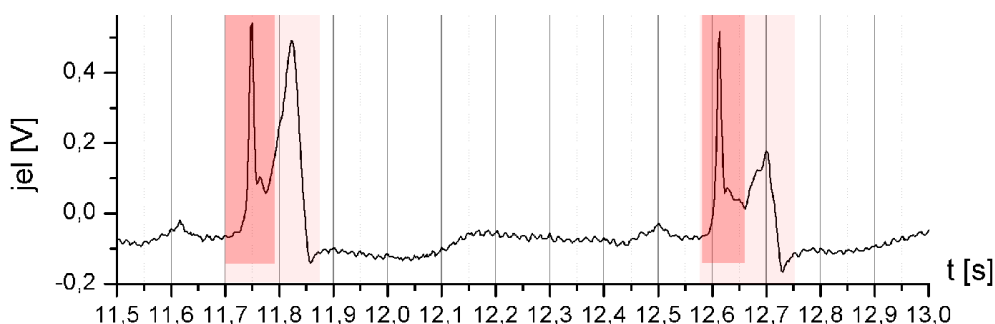
A szegmentálás tesztelése

A rendelkezésre álló mintákon futtatva az algoritmust, az robusztusnak mutatkozott, a korábban (25. ábrán) definiált határok azonosítása a legtöbb esetben megfelelt az elvárásoknak. A kérdéses pontokat manuálisan ellenőriztem, a tesztek eredményeit az alábbi táblázatban foglaltam össze.

Forrás	QRS	Kihagyott	Nem jól határolt
1. Intenzív Osztály	~7000	0%	0%
2. Katéteres Labor	~60000	0%	1.3%
3. MIT-BIH (100-233, kivéve 102, 104)	~100000	0%	1.1%

3. táblázat. A szegmentáló algoritmus teszteredményei. Nem jól határoltnak tekintettem a QRS-t, ha keresett pontok a korábban definiált sávokon kívülre, azoktól legalább 15 ms-ot meghaladó mértékben térnek el.

A MIT-BIH adatbázis 102, 104-es mintája esetén az algoritmus 20%-ot meghaladó mértékben tévedett, amit a magas zaj és mindkét esetben ugyanaz a jelforma (34. ábra) okoz, ez azonban rámutatott a módszer alkalmazhatóságának korlátaira is: az R-csúcs kijelölése ebben az esetben is helyes, de a QRS-határainak meghatározása azonban helytelen.



34. ábra. A szegmentáló algoritmus alkalmazhatóságának korlátai (halvány színnel az elvárt határok, kiemelten az algoritmus által szolgáltatott eredmény látható). A QRS széles (150-200 ms), kettős pozitív csúcsot tartalmaz, melyek távol, 50-60 ms-ra találhatók egymástól. A módszer alapját képező transzformált alapforma ezekben az esetekben a feltételezett három helyett négyöt lényeges szélsőértékkel rendelkezik, melyet a bemutatott eljárás nem kezel.

Ha az osztályozó vagy a konkrét feladatra optimalizált kiértékelő modul a QRS határpontjai alapján dolgozik, az eredmények helyessége nem garantálható. A probléma jelentősége csökkenthető, ha a kérdéses vizsgálati pont vagy szakasz távolságát az R-csúcsként megjelölt helytől minden esetben ellenőrizzük (a feladat szempontjából elvárható korlátokat nyilván kell tartani).

3.2.3. A QRS-detektor algoritmusa

A többszintű keresés révén rendelkezésre álló halmazt QRS-ek, potenciálugrások és egyéb jeltöredékek alkotják. A lényeges információk nagy adathalmazból történő kinyerésére és a felesleges adatok kizárására a szakirodalom a legtöbb hasonló esetben a mintafelismerés és mesterséges intelligencia eszközeit (pl. PCA-ICA, neurális hálózatok, klaszterező algoritmusok) használja.

Munkám során olyan felvételekkel találkoztam, melyek egyetlen értékelhető csatorna adatait tartalmazták jelentős számú artefaktum mellett.

Az EKG-jelek polimorf megjelenése nyomán eleve elvetettem a sablonokra építő módszerek használatát, melyet a meglehetősen számításigényes wavelet-analízisen alapuló dekompozíciós eljárások egyébként is elavulttá tettek.

A legjelentősebb kihívást azonban az invazív mintákban megjelenő skála- és morfológiaváltozások jelentették, hiszen ugyanazon mintán belül - időben nem is nagy különbséggel – olyan események is megjelennek, melyeket a minta korábbi szakaszán hibaként, később pedig értékes komponensként kell azonosítani. Ebben az értelemben egy tanítóhalmaz minden lényeges elemét azonos számú redundáns címkézés övezheti.

Felmerült a kérdés, lehetséges-e egyáltalán olyan gyors, a lehetőségekhez képest pontos módszer kidolgozása, amely az értékes QRS-ek 95%-át meghaladó mértékben képes azonosítani erősen változó morfológia mellett is.

Számos stratégia tesztelése után az alábbiakban ismertetendő algoritmus bizonyult elegendően robusztusnak, mely két alapfeltevés teljesülésére építkezik:

- Létezik olyan módszer, mely lehetővé teszi a találatok olyan szelekcióját, hogy az eredményül kapott eseményhalmazban több tényleges QRS található, mint tévesen azonosított jelrészlet
- Létezik olyan reláció, mely két QRS hasonlóságának mértékét fejezi ki

Az előző, viszonylag gyenge feltételek elegendő alapot szolgáltatnak a minta egyfajta adaptív rekonstrukciójához, melyet terjedelmi okok folytán vázlatosan az alábbi műveleti sorként mutatok be:

- Hajtsuk végre a szegmentálás folyamatát (1. keresés)
- Szelektáljuk az alaphalmazt az első feltevés szerint
- Minden QRS-hez rendeljük hozzá azt a számot, ahány QRS-hez legalább 80%-ban hasonló (a második feltevés szerint)
- A legmagasabb értékkel rendelkező QRS-eket elfogadjuk (elit halmaz képzése)
- A hasonlósági szám csökkenésével az érvényesítés környezetét is vizsgálva (megengedett RR-távolság 380 ms - 1200 ms) fogadjunk el további QRS-eket. Azt a QRS-t, amely kevesebb, mint 3 másikhoz hasonlít (80%-ban) kihagyjuk.
- Vizsgáljuk meg a visszamaradt elemek 60%-os hasonlóságát (hány olyan elit elem van, amelyhez 60%-ot meghaladó mértékű az azonosság), ismét szem előtt tartva az érvényesítés környezetét.

Amennyiben a QRS megfelelő helyre kerülne és az elit halmaz több mint harmadára hasonlít, elfogadjuk.

- Hajtsuk végre a szegmentálást még egyszer (2. keresés) kihagyott elemek felkutatására a töredék mintarészletekben.
- Az új elemek között keressünk az elit halmazhoz képest 80%-os hasonlóságot meghaladó eseményeket. Ha az érvényesítést egy kisebb hasonlósági darabszámmal vagy százalékkal található elem kizárná, akkor azt cseréljük le az új eseménnyel.
- Az elit halmaz egymást megfelelő RR-távolsággal követő elemeiből készítsünk egységként kezelhető, összefüggő láncdarabokat.
- A láncokban előforduló leggyakoribb követési távolságok (lokális hisztogram) alapján keressünk lehetséges eseményeket az egymást követő láncok végei között. Ha a kérdéses jelrészlet a lánc valamelyik gyakori követési távolságához közel esik, akkor azt ideiglenesen elfogadjuk. A teljes érvényesítéshez mindkét oldalról történő találat szükséges.
- Amennyiben minden RR-távolság a normál értékek közé esik, vagy annál nagyobb, de a kérdéses szakaszon nem található elegendően (legalább 30%-ban hasonló) esemény, QRS-ek egyetlen összefüggő sorozatát kapjuk. Ekkor az algoritmus véget ért, különben a láncok kiterjesztése ismétlődik.

A stratégia tehát szabályos QRS-csoportosulások kiterjesztését végzi adaptívan felállított távolság- és minőség- (hasonlóság) statisztikák alapján. A hasonlóság lokális definíciójához szükséges, hogy a jónak ítélt QRS-ek morfológiailag ne legyenek jelentősen eltérőek.

Az eljárás ezért egyszerre nem a teljes mintát, hanem mindössze 18 s –os (azaz várhatóan több, mint 10 érvényes QRS-t tartalmazó) jelrészleteket értékel ki, melyeket 6 s-nyi (30%-os) átfedésekkel vizsgál. A többszörösen detektált csúcsok közül (azonos indexhez tartozhatnak eltérő jóságú események is) csak a maximális jósággal rendelkezőt fogadja el.

QRS-ek kiemelése

A fentebb említett első feltételt kielégítő módszernek a valódi QRS-ek találatait erősítenie (C_{aT}), a töréseket (C_{br}), T-hullámokét (C_w) gyengítenie kell. Legyen a feltételezett QRS találat minősége (jósága) a következő szorzatként előállítva:

$$Q = C_{aT} \cdot C_{br} \cdot C_w , \quad (3.2.7.)$$

melynek tagjai nem normált származtatott mennyiségek. Az első szorzófaktor a detektált események kiemelésével (28. ábra, aT) arányos:

$$\begin{aligned} C_{aT} &= |aT_{max} - aT_{noise}| , \quad a_{hol} \\ aT_{max} &= \max_{k \in QRS} \{aT[k]\} \\ aT_{noise} &= \frac{\max \{aT[s], aT[e]\} + 2 \cdot \min \{aT[s], aT[e]\}}{3} \end{aligned} \quad (3.2.8.)$$

ahol $aT[.]$ a (3.2.1.) képlettel definiált transzformált abszolút értékének simított (8-szor, $r=12$ ms) függvényét tartalmazó tömb, s, e – pedig a QRS kezdő- és végpontját azonosító indexek. A detektálás alternatív R-csúcsaként ideiglenesen aT_{max} -ot azonosítottam.

A második mennyiség a töréspontok dominanciáját csökkenti. Meghatározásához a QRS elejétől indulva az első olyan pontot azonosítjuk, amely a végek szintkülönbségét értékben felezi (töréspont esetén ez az egyetlen ilyen pont). Ezután a potenciálugrás két sarokpontja (k_1, k_2) által definiált jelszintek között meghatározzuk a QRS adott oldali ($s..k_1, k_2..e$) maximális eltérését (h_l, h_r).

$$C_{br} = \begin{cases} \frac{h_l + h_r}{H}, & \text{ha } 0 \leq \frac{h_l + h_r}{H} \leq 1, \text{ dVR} > 0.5 \\ 1, & \text{egyébként} \end{cases} \quad (3.2.9.)$$

ahol

$$h_r = \max_{i \in [k_2, e]} \{|EKG[i] - EKG[k_2]|\}, \quad h_l = \max_{i \in [k_1, s]} \{|EKG[i] - EKG[k_1]|\}$$

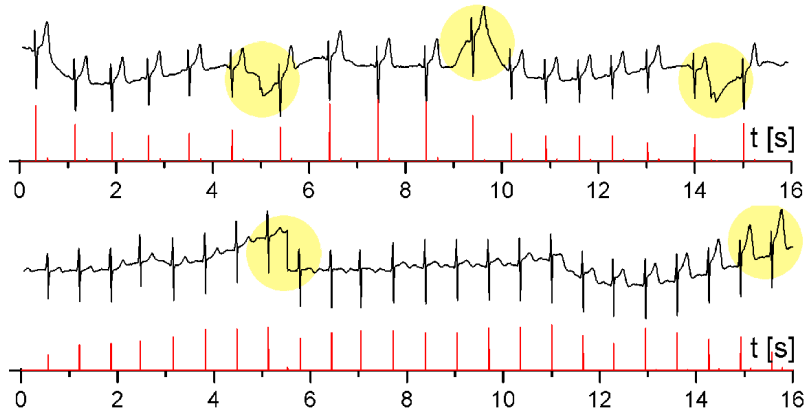
$$H = |EKG[k_1] - EKG[k_2]|,$$

ahol s, e a QRS első és utolsó pontjának indexe, dVR a 3.2.5. képlettel definiált jellemző, h_l a potenciálugrás bal szintjétől, h_r pedig a jobb szintjétől mérhető legnagyobb abszolút eltérés a szintek között.

Az utolsó szorzótényező a T-hullámok és a túl rövid jelrészletek hatásait csökkenti azok szélessége alapján:

$$C_w = e^{-\gamma \left(\frac{w_{140} - w}{w_{140}} \right)^2} \quad (3.2.10.)$$

ahol w_{140} a 140 ms-nak megfelelő szélesség, γ - a súlyozás mértékét meghatározó konstans. Értékét úgy választottam meg, hogy a tényező értéke 80 ms eltérés esetén legyen 0,5. A 35. ábrán néhány jelrészlet esetében láthatóak a kiemelések.

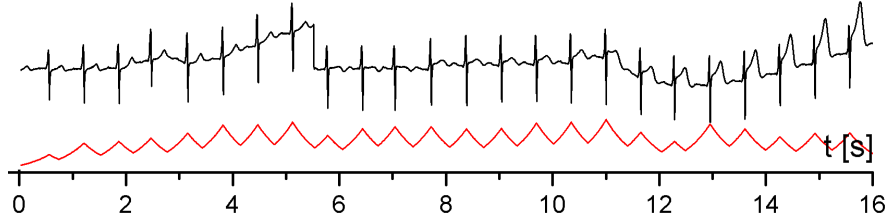


35. ábra. A QRS-ek jóságát (Q_i) jellemző értékek (pirossal) és az alapjel (feketével) az első keresés után. Lényegesebb morfológiai hibák (a QRS-el összemérhető potenciálugrások, az alapvonal jelentős lokális ingadozásai, vagy erősebb T-hullámok) nem jelennek meg jelentősen (halványan kiemelt szakaszok).

Az előző ábrán látható immár diszkrét jósági csúcsokra az elit halmaz kiválasztásához a következő adaptív szintmetsző eljárást alkalmaztam. Legyen az i -edik eseményhez tartozó adaptív szint attól szimmetrikusan r távolságra:

$$Trsh_i(r) = Q_i \cdot e^{-\beta r}, \quad (3.2.11.)$$

ahol β a detektor érzékenységét kifejező konstans. Az EKG RR-távolságai általában 400 ms - 1200 ms -ig várhatóak, ezért értékét úgy definiáltam, hogy a küszöbszint kiindulási értéke és pozíciója Q_i (az alternatív R-csúcs pozíciója) legyen, majd attól 400 ms távolságra csökkenjen a felére. Adott pozícióban több csúcs járulékát is figyelembe véve mindig a legnagyobb érték dominanciáját definiáltam meghatározónak. A 35. ábra alsó mintája esetén az adaptív küszöbszintek együttes eredőjét szemlélteti a 36. ábra.



36. ábra. Az exponenciális lecsengésű küszöbszintek eredője (pirossal) és az alapjel (feketével).

A kapott görbén történő lokális maximumkereséssel az elit halmaz elemei már könnyen azonosíthatók. Természetesen előfordulhat gyengébb minőségű, de érvényes csúcsok kihagyása, ill. erélyes artefaktumok beválasztása is annak ellenére, hogy a módszer ezt az esetszámot igyekszik minimalizálni. A detektor-algoritmus fentebb említett lépései ezeket a tévedéseket csökkentik tovább a QRS-ekre definiálható hasonlóság alapján.

A QRS-ek hasonlósága

A QRS-ek egymáshoz képesti jelleghelyességének vizsgálatakor nemcsak a morfológiai jellemzők azonosságát, hanem skálajellemzők viszonyát is figyelembe vettem.

Első lépésként mindkét QRS-ből lineáris közelítéssel eltávolítottam a feltételezett alapvonal ingadozást.

A keletkezett jelek közül a kisebbet a nagyobbhoz skáláztam a függőlegesen a pozitív és a negatív értékekre külön-külön, majd a kisebb szélességgel rendelkező eseményt arányosan nyújtva (interpoláció segítségével) kiterjedésében is a nagyobbhoz igazítottam.

Ezután a két immár azonos időtartamú, azonos abszolút nagyságú QRS (q_1, q_2) korrelációján alapuló alábbi definíciót képeztem:

$$H_m = \begin{cases} \frac{\min_{l=0,1}\{P_l\}}{\max_{l=0,1}\{P_l\}}, & \text{ha } \frac{\min_{l=0,1}\{P_l\}}{\max_{l=0,1}\{P_l\}} \geq 0 \\ 0 & \text{egyébként} \end{cases} \quad (3.2.12.)$$

$$P_0 = \max_{j=1,2} \left\{ \sum_{i \in QRS} (q_j[i])^2 \right\}$$

$$P_1 = \max_{k=0..w} \left\{ \sum_{i \in QRS} q_1[i] \cdot q_2[i - k] \right\}$$

ahol H_m a morfológiai hasonlóságot tükröző jellemző, w az események szélessége. A kapott mennyiség két teljesen egyforma QRS esetén 1, teljesen különböző (negatív előjellel vett alakokkal vagy konstans jellel összehasonlítva) 0.

A jelek skála viszonyait további szorzótényezőkkel vettem figyelembe. A jelek vizsgálata során feltűnt, hogy az egymást követő QRS-ek abszolút nagysága (A_i - maximumának és minimumának különbsége) 20-30%-ot is ingadozhat normál körülmények között, de 50%-ot meghaladó eltéréseket már hangsúlyosabban célszerű figyelembe venni. Ehhez a következő súlyozó függvényt használtam:

$$\sigma_{amp} = 1.01314 \cdot \left(1 - e^{-4.33217 \cdot \left(\frac{\min_{i=1,2}\{A_i\}}{\max_{i=1,2}\{A_i\}} \right)^2} \right) . \quad (3.2.13.)$$

A paramétereket szimulációk segítségével határoztam meg: a $C \cdot (1 - e^{-\gamma x^2})$ függvény $x=0$ -ra nulla értékű, a konstans szorzó pedig lehetővé teszi, hogy eredménye 1 legyen, amikor $x=1$.

A két érték között a függvény nem lineárisan változik, melynek menete az elvárásoknak megfelelő módon, γ segítségével befolyásolható. A kifejezéssel 30%-os vertikális eltérésre még 85%-on felüli azonosságot definiáltam, 60%-os eltérés azonban már csak 50%-os egyezésnek felel meg.

Az egymást követő QRS-ek szélességének változásai a zajok okozta szegmentálási bizonytalanságok, illetve a természetes módon megjelenő kiterjedtebb komplexumok kapcsán tágabb határok között változhatnak.

Ezeket az eseteket figyelembe véve 75% horizontális eltéréssel rendelkező, de más paramétereikben teljesen megegyező QRS-eket tekintettem 50%-ban egyezőnek. A súlyozó függvényt itt is az előzőhöz hasonlóan állítottam elő:

$$\sigma_T = 1.0001 \cdot \left(1 - e^{-11.2 \cdot \left(\frac{\min_{i=1,2}\{w_i\}}{\max_{i=1,2}\{w_i\}} \right)^2} \right) . \quad (3.2.14.)$$

Két QRS eredő hasonlóságát az előző mennyiségek alapján a következő kifejezéssel definiáltam:

$$H = H_m \cdot \sigma_{amp} \cdot \sigma_T . \quad (3.2.15.)$$

A fentebb ismertetett algoritmus a (3.2.7.) kiemeléssel és a (3.2.15.) hasonlóság definícióval robusztus csúcsdetektort alkot. A tesztek eredményeit az alábbi táblázat tartalmazza.

Forrás	QRS	Tévesztés (QRS kihagyása, vagy nem QRS megjelölése)
1. Intenzív Osztály	~7000	0%
2. Katéteres Labor	~60000	1.3%, mintánként <3%
3. MIT-BIH (100-233, kivéve 102, 104)	~100000	2.1%, mintánként <5%
4. MIT-BIH (102, 104)	~4000	8.3%, mintánként <12%

4. táblázat. A csúcsdetektor algoritmus teszteredményei.

A legjobb minőségűnek tekintett minták közül valamennyi esetben a QRS-ek hibátlan határolása és azonosítása történt meg.

A Katéteres labor mintáinál a skálaváltások közvetlen környezetében fordultak elő csúcsok kihagyásai, illetve helyenként a hiányzó csúcs helyén az algoritmus artefaktumot jelölt ki csúcsként.

A MIT-BIH adatbázis túlnyomó részében a kiértékelés helyesen azonosította a QRS-komplexusokat, tévedést magas zaj okozott, ezekben az esetekben a QRS-t az algoritmus nem a megfelelő határokkal jelölte ki.

Az utolsó kategória esetén a QRS-ek egy része hibás határokkal rendelkezett, emiatt az összehasonlító rutin fentebb ismertetett súlyai szélsőségesebbé váltak, ennek megfelelően az algoritmus több csúcsot kihagyott, vagy tévesen zajkomponenst jelölt meg.

Az első három esetben a csúcsok manuális korrekciója elhanyagolható többletmunkát jelent a teljes minta kiértékeléséhez képest, a 4. kategória jelalakjai (34. ábra) pedig ritkán fordulnak elő. A detektor teljesítményét kielégítőnek tartom, de annak további fejlesztését, pontosítását is fontosnak ítélem.

3.2.4. Eredmények rövid összefoglalása

A kardiológia analitikai módszereinek alkalmazásában a felmerülő minták sokszínűsége miatt azok kiértékelését gyakran számítógéppel segítve, de alapvetően manuálisan végzik.

Az általam bevezetett nemlineáris transzformációra építve olyan egyszerű, a minta lokális jellegzetességeit felhasználó adaptív csúcsdetektort hoztam létre, mely kiemelési tulajdonságaiban a wavelet-transzformáción alapuló módszerekkel veszi fel a versenyt.

Az eljárás érdekessége, hogy a tényleges R-csúcsok helyett elsőként az azokat tartalmazó QRS határait azonosítja, kezeli a potenciálugrásokból származó artefaktumokat és a zajokra sem túlzottan érzékeny.

Az elkészült (implementált) módszert az általam fejlesztett HeartMax 2.0 nevű szoftverbe integráltam, melyhez megfelelő felhasználói felületet is létrehoztam: MS-Windows alkalmazás, MFC keretrendszerben, C/C++ szerkezettel, OpenGL grafikus motorral (37. ábra).



37. ábra. A fejlesztett szoftver jelenlegi felhasználói felülete

A módszer, ill. szoftver csúskeresési képességeit a gyakorlatban több kutatási vonalon is eredményesen alkalmaztuk [1-6, 9-18], az eljárás tulajdonságainak javítása, fejlesztése jelenleg is folyamatosan zajlik.

A továbbiakban az alkalmazás problémaorientált specializációit és az azokkal elért eredményeket mutatom be.

4. fejezet

Alkalmazások

4.1. A potenciális LQT-szindróma kimutatása

Az LQT (*Long Q-T*) -szindróma a szív működés repolarizációs fázisának betegsége, gyengülése, mely a terhelés hatására megjelenő zavartságban, hangulatváltozásban, szédülésben vagy eszméletvesztésben, esetleg hirtelen halálban teljesedik ki [70-71].

A bölcsőhalál és a kisgyermekkor - látszólag ok nélküli - elhalálozások egy részéért is ez a betegség tehető felelőssé. Előfordulása ritka, nem függ az életkortól. Klinikailag igazolt esetekben a lakosság mintegy 0,2 ezreléke veszélyeztetett, az Egyesült Államokban 3-4 ezer – egyébként teljes életet élő - gyermek és fiatal felnőtt esik évente áldozatává. Mivel egyes béta-blokkoló szerekkel eredményesen kezelhető (csökkenthető a hirtelen halál – és az abból adódó esetleges katasztrófák - valószínűsége) kutatása, kimutatása kiemelt fontosságú.

A betegek egy részénél az LQT-szindróma más kóros tünetekkel is társul, mint pl. sápadt, fehér arc; halláscsökkenés születés óta; eszméletvesztések; nehézlégzés; vagy az időszakos szapora szívverés, kimutatása mégis nehéz. Egyrészt más kardiológiai rendellenességek is lehetnek hasonló megjelenésűek, arról nem is beszélve, hogy az érintettek legalább ugyanekkora hányada teljesen tünetmentes.

Még érdekesebb, hogy bár a betegség alapvetően genetikai eredetű (pl. Romano-Ward-szindróma), nem korlátozódik szorosan az örökölt jellemzőkre; bizonyos esetekben gyógyszerek, altatószerek előidézhetik ugyanezt az állapotot, azaz a betegség megszerezhető.

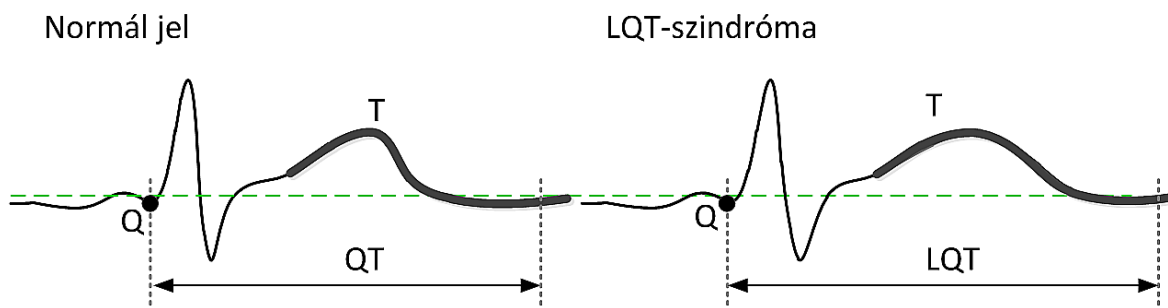
Az LQT-szindróma igazi veszélye, hogy egyes polimorf kamrai aritmiák (TdP – torsades de pointes, tachikardia, brachikardia, stb.) bekövetkezésének valószínűségét növeli. A TdP során megjelenő, fibrillációhoz hasonló kamrai tevékenység alatt a véráramlás gyengül, ami könnyen előidézheti az agy esetenként végzetes mértékű oxigénhiányos állapotát. Defibrillátorral a folyamat ugyan megszakítható, de annak alkalmazása nem minden esetben kézenfekvő (pl. műtét közben, utcán, stb.). A kutatások egy része ezért a megelőzést célozza olyan származtatott paraméterek felfedésével, amelyek a potenciálisan veszélyeztetett betegeket azonosíthatják.

A Szegedi Szív és Érsebészeti Klinika Intenzív Osztályán dolgozó kutatócsoport arra kereste a választ, hogy bizonyos, a szakirodalomban megjelölt markerek hatékonyságát igazolják; illetve hatékonyabb predikcióval rendelkező mutatót találjanak.

Ott töltött munkám során a Jan Nemec, Jospeh B. Hejlik, Wing-Kuang Shen és Michael J. Ackerman által bevezetett [70] TWLI (*T-wave lability index*) hatékonyságát vizsgáltam, mely a későbbi alfejezetben említett állatkísérletek kapcsán vált lényegessé.

4.1.1. Morfológiai jellegzetességek

A szív működés gyenge repolarizációját a T-hullám, pontosabban a QT-távolság megnövekedése mutatja, mely jól látható mértéket terhelés, vagy erős emóciós hatást követően ölt az EKG-ban (38. ábra).



38. ábra. Az LQT-szindróma tipikus megjelenése terheléses teszt alatt (a QRST komplexum QT-szakaszának kiterjedése)

Az RR-távolságok légzéssel, szimpatikus és paraszimpatikus hatások által modulált változásaitól részben függetlenített, (2.1.4.) képlettel definiált Bazett-korrigált QT-távolság (QT_c) bizonyos mértéke ($QT_c > 460 \text{ ms}$) elfogadott mutatója a betegség megjelenésének [1, 71-72]

Az ábrán látható deformitás növeli ugyan a potenciális veszélyeztetettség lehetőségét, de önmagában legtöbbször nem nyújt teljes biztonsággal képet a probléma fennállásáról, mivel teljesen egészséges alanyok EKG-jele is viselkedhet hasonlóan. A külső jegyek mellett emiatt gyakran DNS-vizsgálat és a klinikai kórtörténet elemzése is hozzájárul a diagnózis felállításához.

Egyes munkák szerint a T-hullám alternánsok (TWA) megjelenése szintén szignifikáns predikciót jelent a várható katasztrófát illetően, de több klinikai teszt ezzel kapcsolatban nem vezetett egyértelmű eredményre [73].

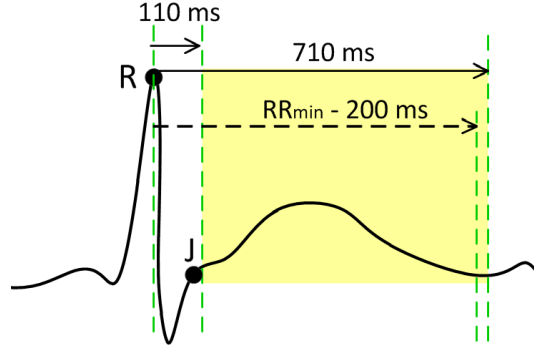
Az újabb kutatások az ütésről-ütésre mérhető jellemzők alapján kialakított speciális mutató, a TWLI prediktív tulajdonságait elemzik.

4.1.2. A TWLI mérése

A származtatott mennyiség lényegében a szív ciklus repolarizációs szakaszának a detektált ütések mentén tapasztalható leglabilisabb, a QRS abszolút amplitúdójával normált értékét reprezentálja.

A vizsgálati szakasz határait a szakirodalom az egyes R-csúcsoktól számítva 110 ms és 710 ms közé teszi, illetve rövidebb QRST-komplexumok esetén a minimális RR-távolsággal 110 ms – ($RR_{\min} - 200 \text{ ms}$) lehet a megfelelő választás.

A definícióval meghatározott szakasznak ki kell zárnia a QRS-t, amelyhez tartozik, valamint a következő ciklushoz tartozó P-hullámot is (39. ábra).



39. ábra. A TWLI vizsgálati szakaszhatárainak lehetséges felvételei. A legkisebb RR-távolság (RR_{min}) alapján becsült statikus határ hosszabb ciklusoknál a T-hullámnál rövidebb szakasz vizsgálatát engedi meg, de minden esetben biztosan kizárja a QRS és P hullámokat.

Sikeres szegmentálás esetén tehát a detektált QRS-ek számának ($1..N$) megfelelő számú, az előírt határokkal rendelkező és egyforma hosszú szakaszok (s_i) sorozata áll rendelkezésre, melyek adatelemei legyenek $0..M$ -ig indexelve. Az egységek k -dik indexű időpontját jellemző labilitás ($L(k)$) és az ez alapján származtatott TWL index:

$$L(k) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (s_{i+1}(k) - s_i(k))^2}{N-1}}, \quad TWLI = \max_k \left\{ \frac{L(k)}{QRS_{max} - QRS_{min}} \right\} \quad (4.1.1.)$$

A képletben szereplő QRS_{max} , QRS_{min} a QRS jelértékeinek szélsőértékeit jelölik. Mivel a mutató értékét a szakaszok azonos indexű adatpontjainak torzítatlan szórása képezi, az eredmény érzékeny az alapvonal ingadozására, amit emiatt minimalizálni szükséges. Ehhez a szakirodalom alapján javasolt harmadfokú spline képzésén alapuló alapvonal-korrekciót választottam.

A módszer lényege, hogy a detektált QRS-ek P- és Q-pontok közötti izoelektromos minimumaira (B-pontjaira) interpolált köbös spline-t kivonják az alapjelből [70]. Ehhez előbb a B-pontokat azonosítani kell, ami azonban a korábban bemutatott csúcsdetektor esetén már nem jelent különösebb problémát: a QRS-t tartalmazó jelseletet vizsgálva abból kivonjuk a QRS kezdő- és végpontján áthaladó egyenest, majd a kapott jel deriváltjának simított abszolút értékén, a kezdőpont kis környezetében (± 15 ms) keresünk minimumot.

A görbe konstrukciója az előálló B_i -pontok esetén az alábbi összefüggések szerint határozható meg. Legyen adott N db (B_i , $EKG(B_i)$) interpolációs pontpár, ahol B_i – az i -edik B-pont indexét jelöli ($i=1..N$). A pontokra interpolált függvény:

$$S(j) := a_i + b_i(j - B_i) + c_i(j - B_i)^2 + d_i(j - B_i)^3, \quad j \in [B_i, B_{i+1}];$$

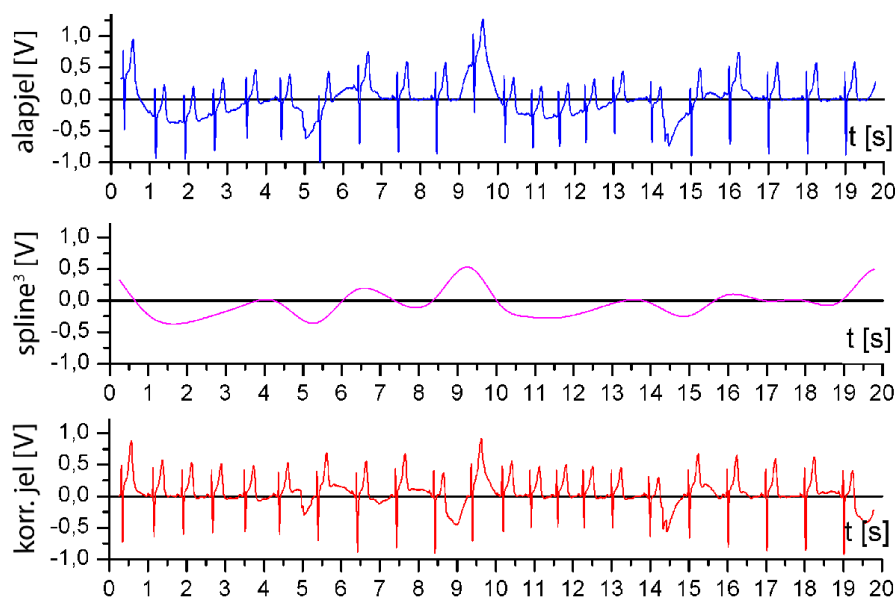
ahol

$$a_i = B_i, \quad h_i = B_{i+1} - B_i, \quad d_{i-1} = \frac{c_i - c_{i-1}}{3h_{i-1}}, \quad (4.1.2.)$$

$$b_{i-1} = \frac{a_i - a_{i-1}}{h_{i-1}} - \frac{2c_{i-1} + c_i}{3} h_{i-1},$$

$$c_{i-1}h_{i-1} + 2c_i(h_{i-1} + h_i) + c_{i+1}h_i = 3\left(\frac{a_{i+1} - a_i}{h_i} - \frac{a_i - a_{i-1}}{h_{i-1}}\right), \quad i < N$$

Mivel az utolsó sor által reprezentált egyenletrendszer mátrix alakja tridiagonális, megoldása költséghatékony módon LU-felbontással vagy főelem-kiválasztásos Gauss-eleminációval is implementálható. Az utóbbi megoldást választva a művelet eredményét a 40. ábrán szemléltetem.



40. ábra. A harmadfokú spline segítségével végzett alapvonal-korrektúra eredményei (kékkel az alapjel, ibolyával a spline, pirossal a kettő különbségeként kapott korrigált forma látható).

A megvizsgált páciensek eredményei

A később ismerttetett állatkísérletek nyomán némiképp meglepő módon mesterségesen előidézett LQT esetén nem sikerült a fenti definíció mellett a TWLI egyértelmű prediktív hatását kimutatni, annak ellenére, hogy a szakirodalom nagyszámú klinikai vizsgálattal támasztja azt alá. Még érdekesebb, hogy egyes állati eredetű minták – egészen addig, amíg kevesebb stressznek voltak kitéve -, normál TWLI-értékeket mutattak. Ebből arra következtünk, hogy nem faj-specifikus jelenség okozhatja az általános eredménytelenséget.

Az állati eredetű felvételek egyes szakaszai a legtöbb esetben patológiussá fajultak, magas alapvonal-ingadozást és rendszertelen szívverést tartalmaztak. Felmerült a gyanú, hogy ezek a jellegzetességek közül az alapvonal-ingadozás lehet a felelős a TWLI bizonytalanságáért, hiszen valójában semmi sem garantálja, hogy a köbös interpoláció valóban megfelelő korrekciót jelent.

Ismert, hogy a T-hullám variabilitása (és így paradox módon az LQT-szindrómából eredő veszélyeztetettség) dohányzás hatására csökken. Felmerült a kérdés, hogy ezt a TWL-index milyen mértékben tükrözi különböző, magasabb alapvonal ingadozást is tartalmazó emberi felvételek esetén.

Ennek megfelelően 5*2 klinikai minta automatizált feldolgozását végeztem el, amelyek egészséges férfiakból és nőkből álló vegyes csoport felvételeit tartalmazták dohányzás előtt és után. A kapott eredményeket az alábbi ábra szemlélteti.



41. ábra. A TWLI-index alakulása az 5 személy dohányzása előtt és után. Az első három alany eredménye a várakozásoknak megfelelő volt, miszerint a dohányzás időszakosan csökkenti a LQT-szindróma kapcsán felmerült tünetek kibontakozásának valószínűségét, a többi esetben azonban inverz vagy gyenge jelenséget tapasztaltunk.

Az előző ábrán látható, a várt eredményhez képest ellentétes vagy gyenge viselkedés magas alapvonal-ingadozást tartalmazó mintákhoz tartozik. A szakirodalom nagyszámú teszt-eredménye alapján alátámasztható, hogy az alapvonal spline-alapú redukciója csak kismértékű változások kiegyenlítésére alkalmas. A további vizsgálatok előkészítéséhez a Klinikán hosszú távú adatgyűjtés kezdődött meg az LQT-szindrómával kapcsolatban.

A program validálásában *Dr. Rudas László* és *Dr. Farkas András* volt segítségemre. A TWLI kiszámítására alkalmas modult a további vizsgálatokhoz az általam fejlesztett szoftverbe integráltam (42. ábra).



42. ábra. A TWLI-modul felhasználói interakciót igénylő felülete. Megadható a vizsgálati tartomány, a felhasználni kívánt QRS-párok száma és azok kiválasztási stratégiája.

4.2. ST-elevációs görbe automatizált felvétele

Bizonyos kórelőzmények (meggyengült működés, infarktus) a szív hosszú távú, oxigénhiányos (iszkémias) állapotát okozhatják, mely olyan mértékűvé is válhat, melyet a szervezet már nem minden esetben képes tolerálni.

Az utóbbi időben aktív kutatási területet jelentenek olyan művi beavatkozások kifejlesztései, melyek a szívet az végzetes károsodások bekövetkezése előtt felkészítik az iszkémias állapot elviselésére. A módszerek hatásossága az EKG-jelben megjelenő speciális deformitások alapján értékelhető, melyek azonban megbízhatóan csak invazív mérésekkel fedhetők fel. Munkám alatt az eljárás eredményességének mérhetőségéhez dolgoztam ki automatizált megoldásokat.

4.2.1. Az iszkémias prekondicionálás

A szívizomzatban tartósan fellépő oxigénhiányos periódusokhoz a szív számos módon képes alkalmazkodni. Angiogén adaptáció esetén a koszorúerek kollaterális (alvó) ereinek kifejlődése jelenik meg, enyhébb fokú iszkémia pedig biokémiai természetű teljesítménycsökkenést (hibernációt) okozhat. Mindkét folyamat a szívizomsejtek várható élettartamának megtartását célozza a káros oxigénhiány csökkentése által.

Hatékony jelenség és egyben lehetséges módszer az adaptáció felgyorsítására az iszkémias prekondicionálás. Nem túl súlyos iszkémias stresszhatások rövid időn belüli ismétlései a szívet a későbbi súlyosabb lefolyású oxigénhiányos állapotokkal szemben ellenállóvá teszik, csökkentik az infarktus kiterjedését és a ritmuszavarok nagyságát.

A prekondíció többféleképpen is kiváltható: fizikai tréningekkel, bizonyos transzmitterek (pl. adenozin, bradykinin, ópiátok) adagolásával, vagy művi úton, ismételt koronáriás okklúziók (perkután koronária intervenció, PCI) segítségével. Ennek során egy, a megfelelő érszakaszhoz vezetett speciális ballont fújnak fel, mely teljes keresztmetszetében elzárja azt, a szívizomzat iszkémias állapotát előidézve.

Az emberen végzett kísérletek eredményei sok kérdést vetnek fel a megfelelő védelem kialakításához előállított iszkémias állapot időtartamát illetően, ugyanis várható, hogy a hosszabb stressz hatékonyabban fejti ki hatását, ugyanakkor a betegek semmilyen körülmények között sem veszélyeztethetők.

Kollégáimmal arra kerestük a választ, hogy a prekondicionáláshoz elegendő-e egyetlen stimulus, megfelelő-e a szokványosan alkalmazott 2 percig tartó okklúzió, valamint a kezelés alatt az készített EKG-ban azonosítató ST-elevációs görbe alapján a prekondicionálás állapota jobban megítélhető-e.

A vizsgálatokat *Dr. Ungi Imre, Dr. Ungi Tamás, Dr. Sasi Viktor* vezette, a minták analitikai kiértékelése *Szabó Adrienn* orvostanhallgató munkájához kötődik.

Protokoll

A klasszikusan alkalmazott testfelszíni EKG és a beteg anginás panaszainak együttese az ismételt okklúziók folyamán szubjektív tartalmukat tekintve nem minden esetben szolgáltatnak megbízható kiindulópontot az iszkémia mértékének felfedezésére.

Egyrészt a beteg fájdalomérzete relatív – ezen felül nem is biztosítható, hogy a fájdalom forrását éppen az iszkémiás állapot fennállása képezi -, másrészt az EKG-jel forrásának lassú, kismértékű változásai - a szövetek alkotta elektronikus értelemben vett szűrőrendszeren áthaladva - jelentős mértékben veszthetnek információtartalmukból.

Az EKG invazív méréséhez használt intervenciós vezető bejuttatott végén közelítőleg 3 cm hosszú szakaszon bioelektromos jelek vezetésére alkalmas bevonattal rendelkezik. Az elektróda jelét a Zaj- és Nemlinearitás Kutatócsoport (SZTE, TTIK) munkatársai által épített mérőeszköz rögzítette a Dataq Instruments által széles körben támogatott WinDAQ (.wdq) formátumban.

Az orvos kollégák a ballon-okklúziókat 6-8 atm nyomással végezték, az adott a kezelendő területet ellátó ér biztonságos, de teljes elzárására törekedve. A ballon-tágítást 120 másodpercen át tartották fenn, majd a defláció után a ballonkatétert leeresztve és kintebb húzva 300 s időt hagytak a reperfúzióra. A vizsgálat alatt egymást követően három okklúziós szakaszt definiáltak.

A vizsgálatra kijelölt populáció egészségügyi vizsgálatával csak a kevésbé veszélyeztetett betegeken (azok írásos beleegyezése mellett) végezték el a mérést. Kizáró momentumok voltak a hipertónia, kamrai elégtelenség, indokolatlan nagyságú ST-variabilitás, egyes kórtörténeti előzmények, mint pl. a miokardiális infarktus, fennálló konkurens gyógyszeres kezelés, vagy a területre jellemző nyugalmi angina a vizsgálatot megelőző hetekben. A vizsgálatot végül 35 betegen végezték el, de még így is csak 30 alany esetén adódott a teljes protokoll alapján értékelhető eredmény.

4.2.2. Az ST-eleváció mérésének vizsgálata

Az iszkémiás prekonkondicionálás gyakran tanulmányozott markere az intrakoronáriás ST-eleváció, mint az ismételt ballon-inflációk során fellépő iszkémia mértékét jellemzi. Az EKG-jelben morfológiai szempontból ez a J-pontot követő ST-szakasz megemelkedését jelenti (43. ábra.)



43. ábra. Az ST-eleváció morfológiai megjelenése. A J-pontot kb. 80-100 ms-ra követő, közelítőleg vízszintes szakasz megemelkedése az okklúziók alatt.

Mérését különböző kutatói csoportok az okklúziókhoz képest általában eltérő időpontokban mérték (pl. Cribier és munkatársai 30 másodpercenként [74]), ennek megfelelően a tanulmányokban ismertetett eredmények is csak pontonként jellemzik a folyamat sajátosságait.

Az egyszerűsítést az vizsgált jellemző aránylag lassú változása valamint a minták elemzésének hatékonysága indokolta: a kiértékelés felvételenként több ezer csúcs és az ezeket követő ST-pontok azonosítását követelné, amit a minták minősége miatt manuálisan kellene elvégezni. Felmerült a kérdés, hogy a teljes, „beat-to-beat” elemzés adhat-e pontosabb képet az iszkémiás állapot alakulásáról.

E célból a 3. fejezetben bemutatott csúcsdetektort úgy alakítottam ki, hogy a minta értékelhető eseményeit az ST-elevációs esetekben is jó hatásfokkal (95-100%) ismerje fel, mindemellett lehetőséget biztosítson a kézi korrekcióra is.

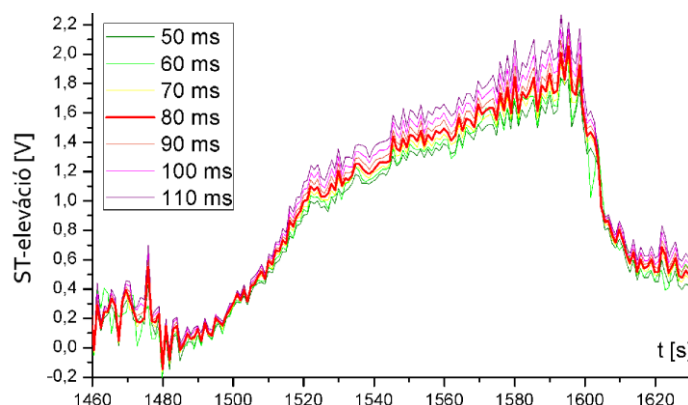
Méréstechnikai vizsgálatok

Az alapszámítás feltételezi, hogy a J-pontot az ST-pont rögzített időintervallummal (80 ms-mal) követi. Ismert azonban, hogy az ST-eleváció fellépésével párhuzamosan az S-csúcsot kialakító hullámforma és ezzel a QRS is kissé kiszélesedhet. A változás nem lokalizálódik szorosan a QRS szűkebb értelemben vett határaitra (B-J-pontok közé), emiatt az alapdefiníció valójában kissé eltérő tulajdonságú pontokat azonosít.

Egy másik szempontból is érdekes elhanyagolást sejtet az eredetileg megfogalmazott módszer. A J-pontról feltételezhető, hogy normál körülmények között a B-ponthoz hasonlóan az izoelektromos minimum közelébe esik, azaz a B- és J- pontok azonos magasságúak.

A mérési eljárás ennek megfelelően az ST-elevációt QRS-enként a két pont magasságának egyszerű különbségeként azonosítja, feltéve, hogy ezen az időbeni távolságon az alapvonal-ingadozás mértéke nem meghatározó. A felvételeket több esetben (pl. A 12. ábra 3/c, h.) akár QRS méretét többszörösen is meghaladó alapvonal-ingadozás terheli, mely helyenként nem kívánt járulékot jelenthet a mérendő jellemzőre szuperponálva.

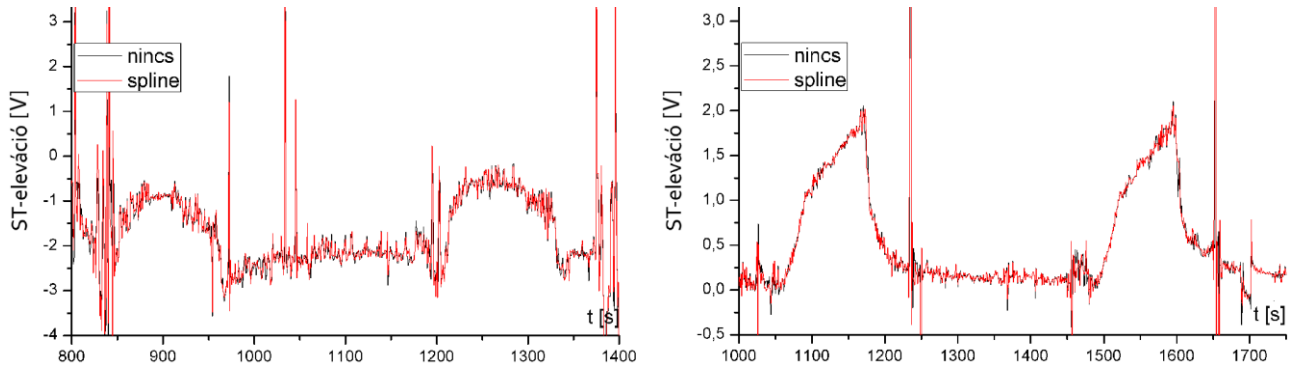
Elsőként megvizsgáltam, hogy az alapszámítás mennyire érzékeny a konstansok megválasztására. Az alábbi ábrán a manuális eljárás gépi, automatizált implementációjának *‘beat-to-beat’* eredményei láthatók, eltérő távolságú vizsgálópontok esetén.



44. ábra. Az ST-eleváció különböző konstans mérőtávolságok mellett (pirossal kiemelve az alapdefinícióhoz tartozó görbe látható). Az ábra szüretlen eredményt mutat egyetlen okklúzió alatt.

Eredményül kaptam, hogy az egyes görbék nem térnek el jelentősen. Ennek oka, hogy a mérésre kijelölt pont elméletileg az ST-szakasz legkisebb meredekségű vonulatára esik, azaz kisebb-nagyobb bizonytalanság az eredményt nem szükségszerűen befolyásolja jelentősen.

A következő vizsgálat arra irányult, csökkenthető-e az alapdefiníció alapján kapható görbe zaja, ha az alapvonal ingadozását is figyelembe vesszük. Ehhez a 4.1.2. képlet által definiált köbös spline korrekciót használtam. Az alábbi ábrák a hagyományos alapmódszer és az alapvonal-korrekcióval kapott eredményeket vetik össze.



45. ábra. Az alapmódszer (feketével) és a köbös spline illesztésével korrigált alapvonal esetén kapott (pirossal) nyers görbék két okklúziós ciklus alatt. Az eredmények csak kis mértékben térnek el, de a várakozásnak megfelelően az alapvonal-korrekció az ST-elevációs görbe zaját és ezzel a kiértékelés hibáját is csökkentette. Az ST-elevációs hullámokat határoló magas zajkomponensek a ballon leeresztése és elmozgatása során keletkeztek.

Az alapvonal-korrekció tehát csökkenti a nyers görbe bizonytalanságát, ezért a további vizsgálatokban ennek alkalmazásától nem tértünk el. Az labor kollégái számára ezt a lehetőséget választható opcióként implementáltam a HeartMax 2.0 szoftverben.

A kapott eredmények tehát megmutatták, hogy a módszer nem kifejezetten érzékeny a vizsgálópont konstans pozíciójára a 80 ± 10 ms tartományon. A kérdés az, hogy azok minősége tovább javítható-e, ha figyelembe vesszük, hogy az RR-távolságok a légzéssel és a neurológiai állapottal változnak, azaz a vizsgálati pont helyzete egy mintán belül a J-ponttól nem konstans.

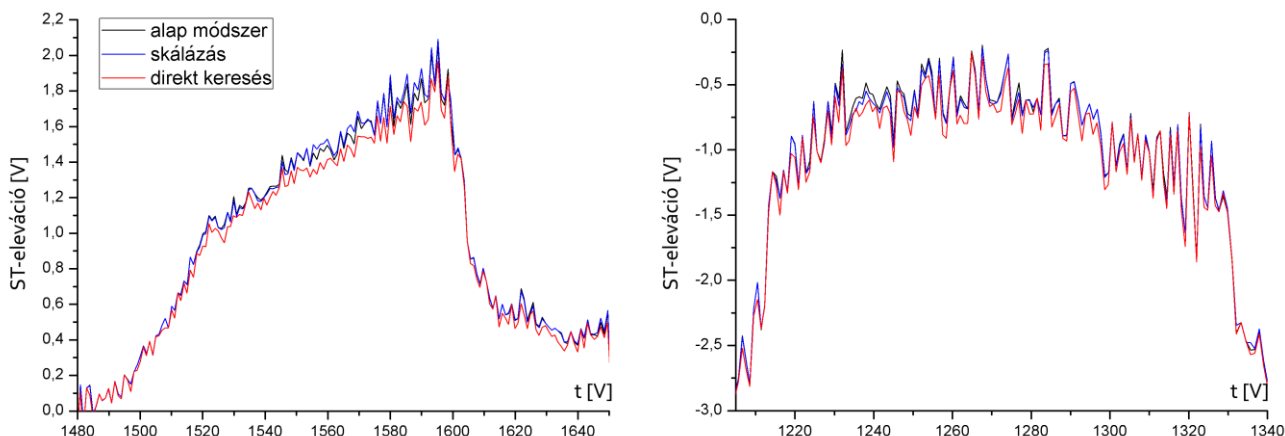
A pozíció korrekciójára két lehetőség merült fel. Elsőként olyan modellt fogalmaztam meg, amelyben a vizsgáló pont távolsága az RR-távolsággal lineáris módon változik. Az első detektált QRS-t tekintettem referenciának, erre a szokványos 80 ms-os definíciót alkalmaztam. A többi esetre:

$$d_i = \frac{R_i R_{i+1}}{R_0 R_1} \cdot 80 \text{ ms} \quad i \in \mathbb{N}^+ \quad (4.2.1.)$$

ahol d_i az i -edik QRS-hez tartozó vizsgálati távolság, R_i pedig a QRS R-csúcsa.

Második alternatívaként célzott keresést hajtottam végre a 90 ± 30 ms tartományon, melynek során a legkisebb (abszolút) meredekséggel rendelkező szakaszt a jel első deriváltja alapján jelöltem ki. Vélhetően ezen a módon a morfológia lokálisabb deformitásai is ütésről-ütésre figyelembe vehetők.

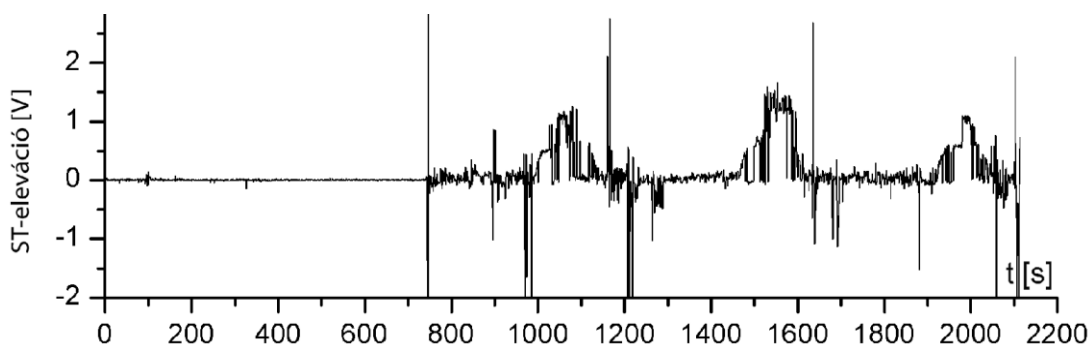
A stratégiákra jellemző válaszokat az alábbi 46. ábra szemlélteti.



46. ábra. Az alapszámítás (feketével), az RR-távolsággal skálázott eljárás (késsel) és a direkt keresés (pirossal) adódó görbék egyetlen okklúzió alatt. A skálázással kapott eredmény nem különbözik számottevően az eredeti módszertől, a direkt keresés azonban minden esetben kisebb ST-elevációs görbét eredményez.

A célzott keresés az ábrák alapján nem minden esetben nyújtott kevesebb zajkomponenst, de értelmében közelebb áll a görbék felvételének céljához, emiatt az eredmények kiértékeléséhez végül ezt a módszert választottuk.

Az algoritmizált módszer sebessége kielégítőnek adódott: a csúskeresés, a minta teljes átgörgetése a manuális korrekció céljából, valamint az eredmény generálása alig néhány percet vesz igénybe egy közel 35 perces minta esetében, amely közelítőleg 2 300 kiértékelendő csúcsot tartalmaz (47. ábra). Példaként összehasonlítva a teljesen manuális feldolgozással: ha egy csúcs megkeresése, B- és ST-pontjának bejelölése és elmentése 10-12 másodpercet vesz csak igénybe, az egyetlen minta kiértékelésére fordítandó idő közel 8 óra folyamatos munkát jelentene.



47. ábra. Teljes, 35 perces minta nyers ST-elevációs görbéje. A lényeges információt hordozó szakaszok a jel minőségétől és a protokoll sikerességétől függően zajjal erősen terheltek.

Az előző ábra egy közepesen zajos ST-görbét szemléltet. A jelentékeny sztochasztikus vonásokat szem előtt tartva a görbét 4 ütésnek megfelelő sugárral simítottuk, elhanyagolva az egyes pontok közötti nem egyenközü időbeosztást.

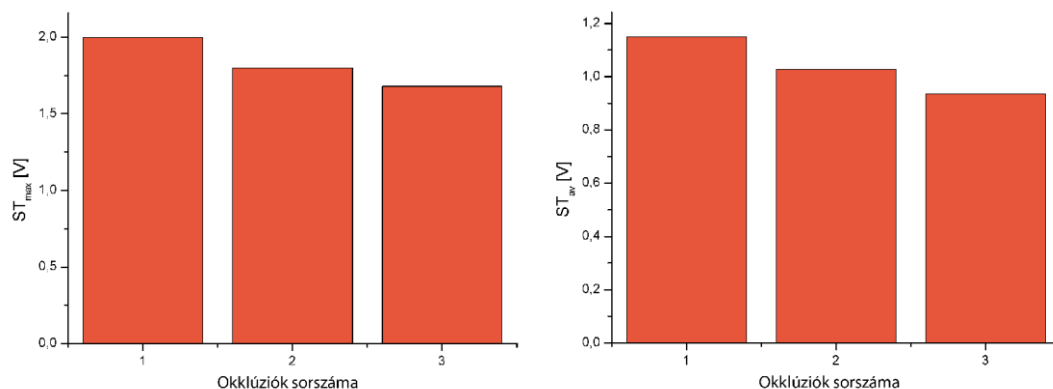
A műveletre az általunk elvégzett mérési eljárás részeként tekintettünk és a vizsgálandó markerek is ennek figyelembe vételével lettek megfogalmazva.

A minták jellemzésére a kutatócsoport a következő jellemző mennyiségeket definiálta:

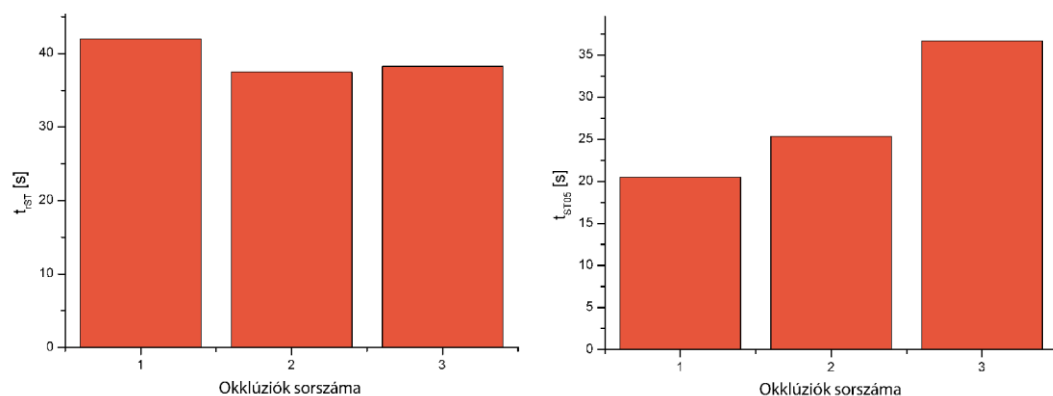
- **ST_{max}:** A simított görbe csúcsértéke.
- **ST_{av}:** Az okklúzió alatti középértéke a kiinduló értékhez képest.
- **t_{ST05}:** Az okklúzió időpontja és az ütésenkénti simított ST-görbe alaphelyzetéhez képest első 0,5 V-ot meghaladó pontja között eltelt idő.
- **tr_{ST}:** Restitúciós idő; a koronária-reperfúzió időpontja és a simított görbe alapállapotot elérő pontja között eltelt idő.
- **IPC-score:** A prekondicionált állapot jellemzéséhez az orvos kollégák részéről bevezetett szemikvantitatív 0-8 pontig terjedő skálarendszer mérőszáma, mely a szignifikánsnak tekinthető változás idejét, mértékét és jellegét is figyelembe veszi (0 – teljesen rezisztens viselkedés, 8 – maximális prekondicionáltság).

Az okklúziók során megjelenő ST-elevációk statisztikai különbségeinek felfedéséhez (egyutas varianciaanalízis és regresszió-vizsgálatok) kollégáim az orvosi gyakorlatban elterjedt MedCalc 9.2.1.0. programot [75] használták.

A vizsgált csoport átlagos eredménye a várakozásoknak megfelelő volt: a prekondicionált állapot megjelenése az ST-eleváció mértékének (48. ábra) és dinamikájának (49. ábra) csökkenését okozta az okklúziók alatt.



48. ábra. Az ST-eleváció maximumának és átlagos értékének okklúziók alatti csökkenése a gépi kiértékeléssel kapott simított görbék alapján.



49. ábra. Az ST-eleváció dinamikáját jellemző paraméterek alakulása a kezelés ideje alatt. A restitúciós idő az első okklúzió után nem csökkent tovább (bal oldali ábra), míg a görbe evolúciója a 0,5 V emelkedés elérését tekintve határozottan lassult (jobbra).

Eredmények rövid összefoglalása

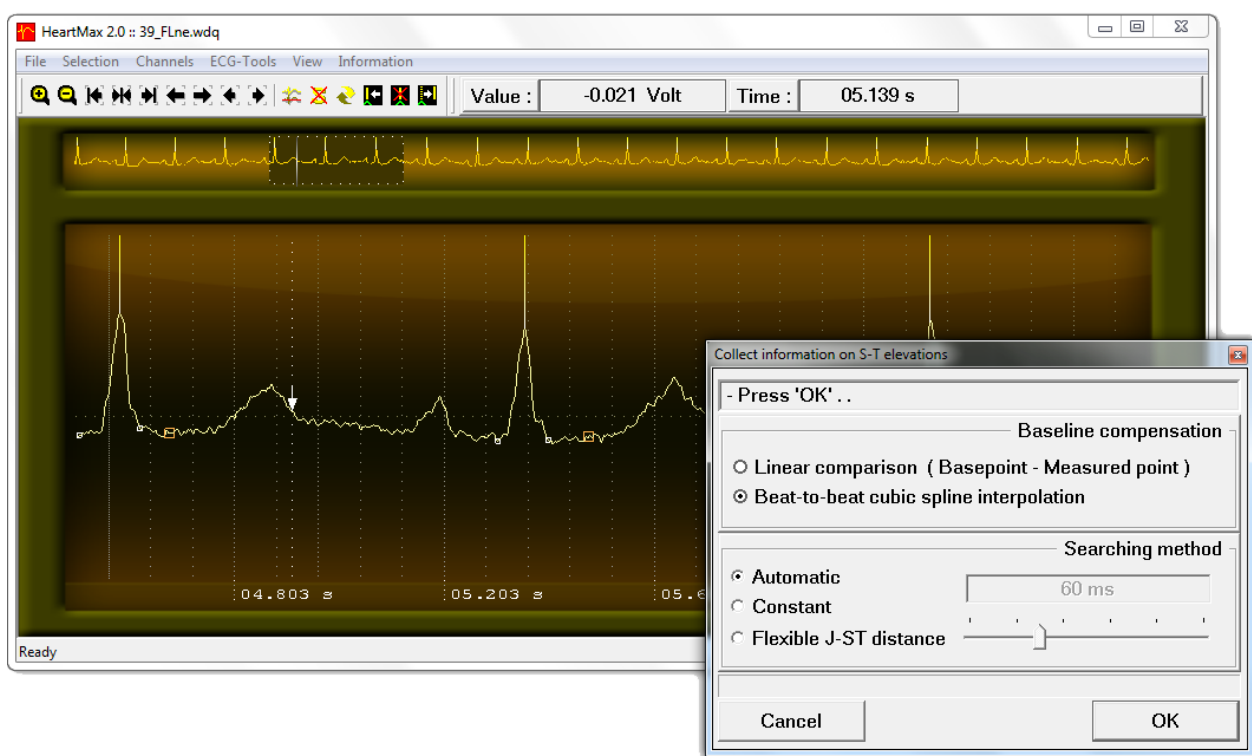
A vizsgált betegek közel fele vált prekondicionálttá az eljárás alatt, aminek megfelelően átlagos IPC-score értékük $4,29 \pm 2,41$ -re adódott; a mennyiség eloszlása a Kolmogorov-Szmirnov-teszt alapján a normális eloszlást mintázta. Bár a felvételek száma nem sok, megfelel a szakirodalomban publikált vizsgálati esetszámoknak. Az esetleges klinikai befolyásoló tényezők közül a statin tartalmú szerekkel kezelt betegek esetében volt 75%-kal magasabb IPC-score értékek adódtak, ami a szer prekondíciót elősegítő hatásának tudható.

A fentebbi paraméterek változása az okklúziókkal átlagosan hasonló eredményeket mutatnak, de egyénenként nem voltak egyöntetűek. Az ST-eleváció jellemzésére tehát nem elegendő egyetlen paraméter figyelembe vétele, a kvantitativ multiparaméteres IPC-score skála bevezetése azonban megfelelő értékrendszert fogalmazhat meg.

A vizsgálatok során kiderült, hogy a statin-kezelés bizonyosan elősegíti az iszkémiás prekondicionálhatóságot, valamint az is, hogy nem elegendő egyetlen 120 s-ig tartó stimulus, az alkalmazandó protokollt a beteg alaposan feltérképezett állapotától és kór-előzményeitől, valamint a klinikai befolyásoló tényezőktől függően kell megválasztani.

Bebizonyosodott, hogy az intrakoronáriás EKG folyamatos, automatizált *'beat-to-beat'* analízise az ST-elevációs görbe elemzésének hatékony módja, emellett olyan paraméterek vizsgálatára is lehetőséget ad, amelyek a ritka pontthalmazon megfogalmazott módszerek esetén fedve maradnak [A1].

A teljes görbe felvétele – alapvonal-korrekción és direkt ST-szakasz-keresés esetén - a paraméterek precízebb meghatározására nyújt lehetőséget, az ST-eleváció dinamikáját időben is jellemzi. Az ST-elevációs modult az általam fejlesztett szoftver részeként implementáltam (50. ábra) [76-77].



50. ábra. A HeartMax 2.0 ST-elevációs modulja, beállítási lehetőségei.

4.3. Állati eredetű minták kiértékelése

A Szegedi Szív- és Érsébeszeti Klinika Farmakológia osztályán folyó kutatások olyan ágában működtem közre, mely különböző – a gyakorlatban is használatos – altatószerek lehetséges kardiológiai hatását vizsgálták az ún. *torsades de pointes* (TdP) kialakulásában.

Ez az aritmia ritkábban okoz fájdalomérzetet, gyakrabban kamrai ritmuszavart, eszméletvesztést, esetleg kamrai fibrillációt vagy hirtelen szívhalált. Megjelenését tekintve olyan polimorf kamrai tachikardia, amelyet az EKG-ban megnyúlt QT-szakasz is környékezik, sőt gyakran említik annak kísérő jelenségeként. Morfológiáját tekintve a QRS polaritásának és csúcserkének folyamatos változása jellemzi az izoelektromos szint körül, olyan hatást keltve, mintha egy R-csúcs körbeforgatásának vetületét szemlélénék (51. ábra).



51. ábra. A *torsade de pointes* (TdP) megjelenési formája. Legtöbbször spontán következik be, a folyamatot bár tipikusan néhány hosszú-rövid követési távolsággal rendelkező extraszisztolá előzi meg, további megbízhatóan prediktív jellegzetességek mindeddig nem ismertek.

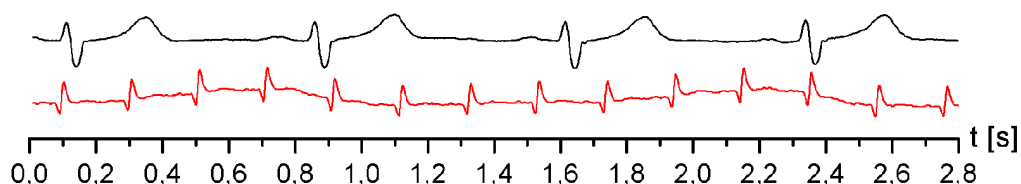
Leggyakrabban részleges szívizomelhalás (iszkémiás állapot), kóros magnéziumhiány, veleszületett genetikai rendellenességek és tipikusan az LQT-szindróma nyomán alakul ki, mely utóbbit gyógyszeres kezelések is kialakíthatnak. E kapcsán egy különösen fontos tény, hogy az egyébként egyenként teljesen veszélytelennek tűnő altatószerek együttes alkalmazása is erősítheti tartósan a TdP-re való hajlamot.

A kutatások folyamán olyan kérdésekre kerestük a választ, hogy bizonyos – a gyógyászat számára fejlesztett – szerek kiválthatnak-e TdP-t és ha igen, annak várható bekövetkezését az EKG származtatott paraméterei (biomarkerei) előre jelezhetik-e.

A nagyszabású, több ciklusú in vivo és in vitro kísérletsorozatban új-zélandi fehérnyúl szolgáltatotta a jelentős mennyiségű biológiai információt (kísérletenként 20-30 db. 25-35 perces protokoll, azaz alkalmanként közelítőleg 300 000 QRS kiértékelése vált szükségessé).

Felmerült a kérdés, hogy a csúcsetektor adaptálható-e állati eredetű mintákhoz, mert ekkor a gyakrabban alkalmazott diagnosztikai paraméterek (2.2. fejezet) és további származtatott mennyiségek automatizált felvételét, kiértékelését akár többször, különböző szempontok alapján is el lehetne végezni.

Megvizsgálva a kísérletek alatt felvett mintákat, azokat morfológiailag az emberi EKG-hoz találtam nagyban hasonlónak (ez az egyik oka is, hogy ezt az állatot használják a vizsgálatokhoz), mindössze a QRS kiterjedésében és a szívfrekvenciában lelhető fel lényegesebb eltérés (52. ábra).



52. ábra. Jellegzetes emberi (feketével) és nyúl (pirossal) EKG összehasonlítása. Az állati EKG QRS-einek átlagos szélessége közelítőleg fele, átlagos RR-távolsága pedig negyede az ember esetében tapasztaltaknak.

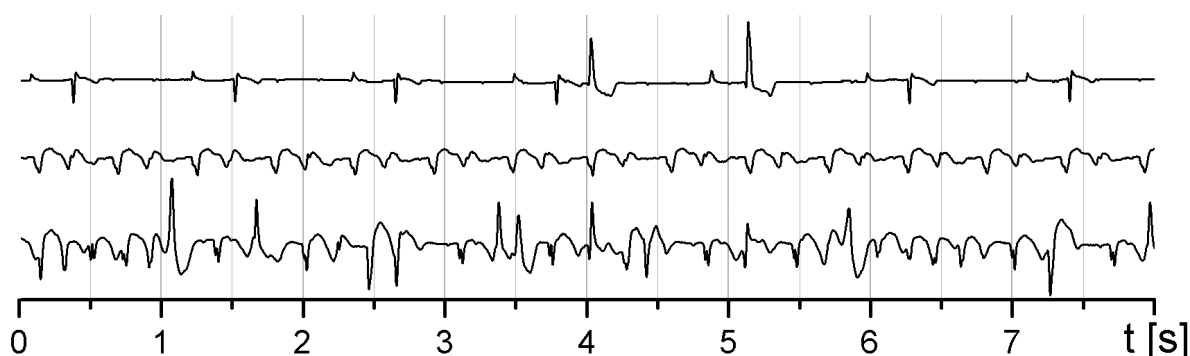
A csúcskereső alkalmazást ennek figyelembe vételével módosítottam és implementáltam át az állati eredetű felvételekhez. Az algoritmus felépítéséből adódóan jól skálázható, emiatt a megfelelő keresési sugarak és kernelméretek átdefinálására volt csak szükség.

A QRS lokális tulajdonságait, határait meghatározó skálaparamétereket felére, a bevezetett transzformációval és az események keresésével kapcsolatos időbeni jellemzőket pedig negyedrészükre állítottam.

Tapasztalatok

Az átskálázott detektor hatékonysága a normál, alapállapotú állatok esetén nem változott, így azt eredményesen fel tudtuk használni a gyakoribb paraméterek származtatásához. Mivel a minták több esetben is patolgikussá fajultak a kísérletek folyamán, a fellépő erősen kaotikus viselkedést az algoritmus helyenként nem tudta kezelni (a tévedés mértéke 20-30%-ot is meghaladta), emiatt a kézi korrekció lehetőségét is implementálni kellett. A problémás részek a többnyire 30-35 perces felvételek utolsó 5-10 percében jelentkeztek.

Ezekben polimorf tachikardiák, extraszisztolék, erős alapvonal-ingadozások, esetleg a TdP bekövetkezése volt jellemző. Az algoritmus által legkevésbé sikeresen feldolgozott szakaszokra láthatók példák az (53.) ábrán. A minták megelőző, közelítőleg 6000-7500 csúcsának tetszőleges szakasza azonban hibátlanul kiértékelhetőnek bizonyult.



53. ábra. Az algoritmus által igen rossz hatásfokkal (~20% tévesztés) kiértékelt, helyenként kaotikussá váló, vagy erősen torzult mintarészletek. A tévedések jellegét illetően inkább a csúcsok kihagyása volt meghatározó. Az ábra legfelső mintája például egy AV-blokkolt nyúlszív EKG jele látható, melynek hosszabb RR-távolsága az emberi mintáknál tapasztalt értékekhez mérhető.

A következőkben az egyes projektmunkák lényeges céljait és elért eredményeit ismertetem röviden, mintegy felsorolás jelleggel.

4.3.1. Kísérletsorozatok és eredményeik

Az első projekt kapcsán intravénás altatószerek vizsgálatát végeztük dofetilid (kálium-áram gátló) szer mellett, mely proaritmiás hatásairól ismert. A pentobarbitálos altatás erős védelmet jelentett a TdP kialakulásával szemben, míg az egyik leggyakrabban használt altatószer, a propofol neutrálisabb viselkedést mutatott a kloralóz-alapú altatáshoz képest.

Az eredmények néhány kevésbé várt összefüggést is felfedtek: a dofetilid-indukált ritmuszavarok az egyes altatószerek vegetatív idegrendszerre gyakorolt hatásaival is összefüggenek. A szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer gyengébb aktivitása több ritmuszavar megjelenésével járt, míg fokozott működése a TdP kialakulásának gyakoriságát csökkentette. Az EKG-felvételek analízise során azonban nem találtunk olyan prediktív értékű mutatót (2.2.13-2.2.16), amely a TdP bekövetkezésére annak kifejlődése előtt irányadó lehetne [A5, A7].

Ennek kapcsán számos tesztet végeztem a TWLI állati eredetű mintákon való viselkedését vizsgálva, de nem születtek egyöntetű eredmények. A TWL-indexszel végzett (korábbi alfejezetben említett) párhuzamos klinikai vizsgálatok alapján azonban arra következtettünk, hogy a mutató gyengeségeit okozhatta az alapvonal-ingadozásra való nagymértékű érzékenység. Ez az ismeret segítséget nyújthat a paraméter jövőbeni értelmezéseinek és korlátainak meghatározásában.

Az EKG részben automatizált (manuálisan segített) feldolgozásával számos más repolarizációs paraméter tesztjét is elvégezve egyik sem bizonyult prediktív értékűnek, amiből azt a következtetést lehetett levonni, hogy az állatok egyedi aritmia-érzékenységeit nem repolarizációs eredetű eltérések okozzák [A4, B3].

A második kísérletsorozat a TdP vegetatív idegrendszer állapotától való függésére igyekezett rávilágítani. A Na-pentobarbitállal altatott állatok emelkedő dózisú dofetilid hatásának voltak kitéve, miközben a vegetatív idegrendszer aktivitása képezte a megfigyelés tárgyát. Eredményül adódott, hogy a sem a szimpatikus, sem a paraszimpatikus aktivitást jellemző paraméterek nem mutattak arányosságot a dofetilid által kiváltott hatások dinamikájával. [A3, B2]

További vizsgálatok során immár izolált, Langendorff-perfundált nyúlshíveken egy újonnan bevezetett, igen szelektív Na_+/Ca_2+ NCX (exchanger) gátlószer (SEA0400) vizsgálatát is elvégeztük dofetilid jelenlétében. Az NCX gátlása nem csökkentette a dofetilid proaritmiás hatását, amiből arra következtettünk, hogy a gátlószer és a dofetilid nagyrészt független hatásmechanizmust valósít meg [A6, B7].

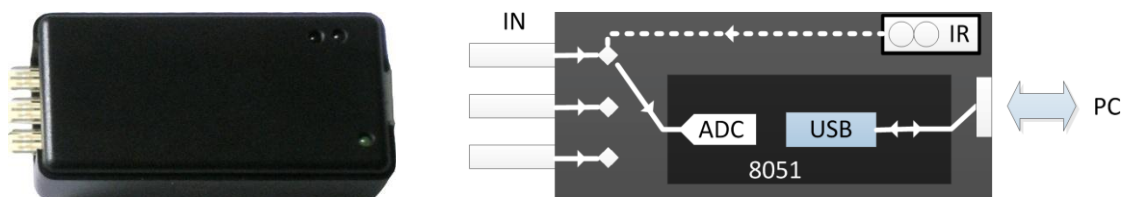
Kutatási munkámat a Farmakológián közvetlenül Dr. Farkas András és Dr. Farkas Attila vezette, akik a kísérletek biológiai hátterét, az eredmények orvosi értékelését biztosították, valamint számomra a kutatás során felmerült jelfeldolgozási problémákat, irányvonalakat kijelölték.

4.4. Fotopletizmográf alkalmazás fejlesztése

4.4.1. Az EDAQ530 oktatási-kutatási lehetőségei

A műszaki oktatásban és kutatásban egyre inkább elterjedtek az olyan félprofesszionális eszközök, melyek elkészítése - komplexitásuknál fogva – végigvezeti a hallgatókat a fizikai-biológiai folyamatok, szenzorok, jelfeldolgozás, áramkör tervezés-készítés, mikrovezérlő-programozás területein. A fotopletizmográfián (photoplethysmography, PPG) alapuló pulzoximéterek egyszerű, mégis átfogó műszaki ismeretet igénylő szerkezettel rendelkeznek és igen sokrétűen felhasználhatók a kardiológiai kutatásokban. Jól minimalizálható költségük az önálló hallgatói munkát, egyszerűbb tájékozódó mérések és demók szervezését is hatékonyra, mobilissá teszi [78].

Az EDAQ 530 adatgyűjtő műszer [79] egy általános, a Zaj és Nemlinearitás Kutatócsoport munkatársai által oktatási és kutatási célra készített, kisméretű, alacsony költségű, USB-kommunikációval rendelkező eszköz (54. ábra).



54. ábra. Az EDAQ530 és blokkvázlata. A bemenetként választható 3 csatorna multiplexelt mintavételezését 12-bites analóg-digitális átalakító (ADC) végzi. Az adatok kódolása után az FTDI chippel támogatott USB-kommunikáció segítségével, előre definiált protokoll szerint jutnak a számítógép virtuális soros portjára. Az eszköz egyik csatornája opcionálisan az infravörös szenzor (IR) kimenetére – egyfajta belső bemenetet képezve – átkapcsolható.

Sokoldalú felhasználhatósága mellett a teljes áramköri kapcsolás és a mikrovezérlőt működtető szoftver is nyílt forrású, szabadon elérhető, tovább fejleszthető [80].

Számos kardiovaszkuláris diagnosztikai módszer alapul az EKG olyan jellemzőinek meghatározásán, mint például az átlagos RR-távolság, RR-variabilitás, pNNM. Mivel az EKG jel szívdobbanás-rátája és a vérnyomás maximumainak rátája között magas korreláció mutatható ki [16-17], az RR-távolságok alapján nyerhető információk a jóval egyszerűbben kezelhető vérnyomásgörbe maximumainak vizsgálatával is becsülhetők, a keringési rendszer dinamikájába is értékelhető betekintést adva [15, 81-82].

A fejlesztés célja olyan új, az EDAQ 530 rendszer infravörös szenzorjére és protokolljára épülő szabad szoftver (PlethysmoView 1.0. [83]) elkészítése, mely alkalmas PPG jelek alapján gyakori jellemzők folyamatos monitorozására, megfigyelésére, demonstrációjára, rögzítésére. A mérés-adatgyűjtő kártyának így azonos költség mellett, szélesebb pletizmográfiai alkalmazása válik lehetővé.

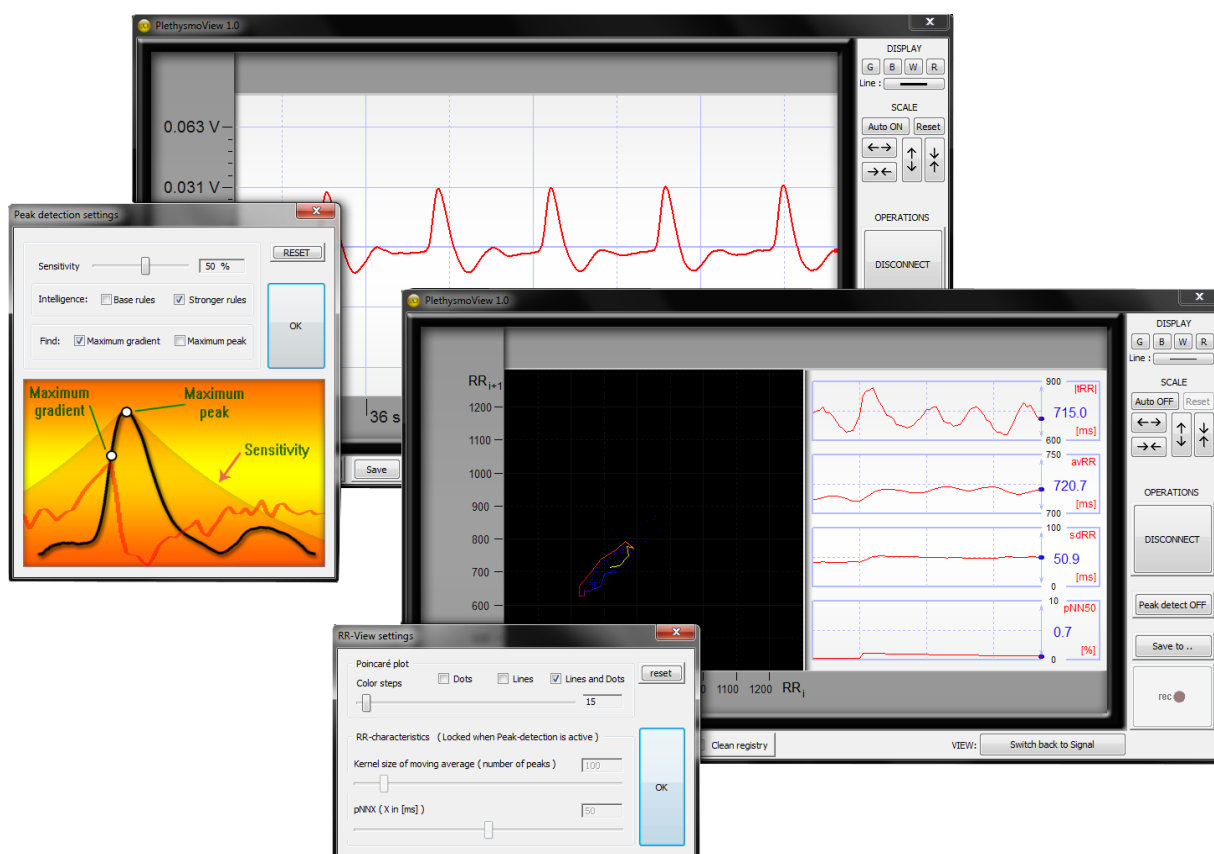
Elsődleges célkitűzésünk tipikus MS Windows alkalmazás készítése, mert az átlagos számítógép felhasználók körében az egyik legelterjedtebb elsődleges vagy másodlagos operációs rendszer (hiánya esetén pedig virtuális gépen emulálható).

Felhasznált eszközök és módszerek

Az EDAQ 530 mérőkártya C8051F530A Silicon Laboratories mikrokontrollert [84] tartalmaz és egy szintén nyílt forrású protokollra épülő parancsértelmező programot.

A számítógéppel való kommunikációs interfészt egy FTDI-áramkör és az ehhez a gyártó [85] által biztosított függvénykönyvtár biztosítja az USB-porton keresztül, virtuális soros portot létrehozva a Windows rendszeren. Az alkalmazáshoz nem terveztünk külön telepítőt, de a rendszerrel kompatibilis FTDI-illesztőprogramot szükséges előzetesen installálni.

A programot Visual Studio 2008 környezetben készítettem, MFC (Microsoft Foundation Classes) keretrendszer mellett, C/C++ nyelven. A kezelőfelület kialakításánál fontos szempont volt az átláthatóság és az egyszerű használhatóság (1. ábra). A grafikai megjelenítéshez a kutatás-fejlesztés irányvonalát megtartva megegyezés szerint nem használtam külső grafikai könyvtárakat.



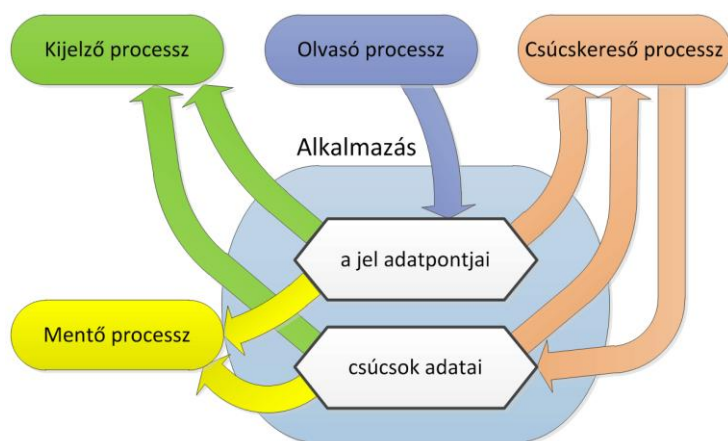
55. ábra. A PlethysmoView 1.0 felhasználói felülete. Kialakításánál az egyszerű kezelhetőség és a jó átláthatóság volt az alapvető szempont.

A kijelző két nézettel rendelkezik: a vérnyomás folyamatos monitorozása mellett a fontosabb markerek és a csúcsok követési távolságaira épülő kétdimenziós Poincaré-plot

időfejlődése is nyomon követhető. Az program az adatok megfigyelése mellett azok rögzítésére is alkalmas, ehhez egyszerű szerkezetű szöveges állományokat hoz létre, melyek könnyen importálhatók népszerű adatkezelő szoftverekkel, mint pl. az MS Excel, Origin, stb.

A szoftver kialakítása

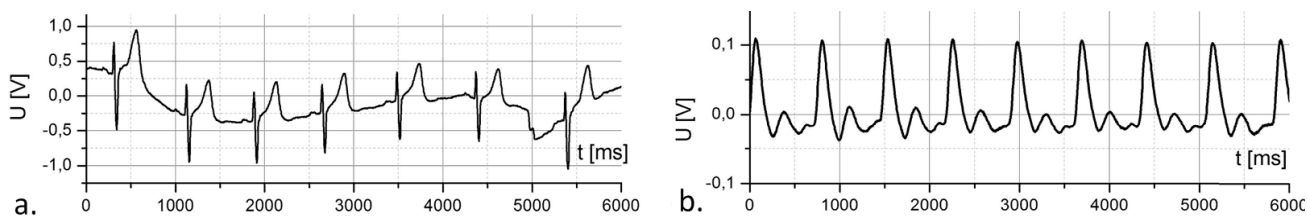
Figyelembe véve a többmagos gépek növekvő terjedését, a szoftverben objektum orientált, többszálú működést valósítottam meg. Az aktív funkcióktól függően egyszerre legfeljebb négy szál futhat (56. ábra), melyek között az erőforrásokat az operációs rendszer ütemezője osztja szét.



56. ábra. A közös erőforrásokat használó processzek adatfolyamai.

A Zaj és Nemlinearitás Kutatócsoport kollégái a mikrovezérlő alapprogramját úgy tervezték, hogy a hardver egyszerű szöveges parancsokkal inicializálható legyen. Az adatcsomagok elvesztésének elkerülésére a kártya pufferelve gyűjti az adatokat, amit a program az operációs rendszer számára megfelelő időközönként olvas ki. Tekintve, hogy a jel adatait tartalmazó erőforrást mindegyik szál használja, az adatforgalom nagyságát a következő megfontolások alapján alakítottam ki.

Az EKG spektrális komponensei szűkebb értelemben 0-200 Hz-ig terjednek, ehhez 500 Hz vagy afölötti mintavételi frekvenciát célszerű használni. A vérnyomás görbék lassúbb, egyenletesebb karakterisztikával, kevesebb nagyfrekvenciás komponenssel (0-25 Hz) rendelkeznek (57. ábra). Itt már 60-75 Hz körüli mintavételi frekvencia is elegendő lehet.



57. ábra. Az EKG és vérnyomásjelek eltérő morfológiájának összehasonlítása.

A kártya mintavételi frekvenciája szoftveres oldalról 1 kHz-ig állítható, bár ennél valószínűleg gyorsabb mintavételezést hajt végre. A mintavételi frekvenciának végül 200 Hz-et

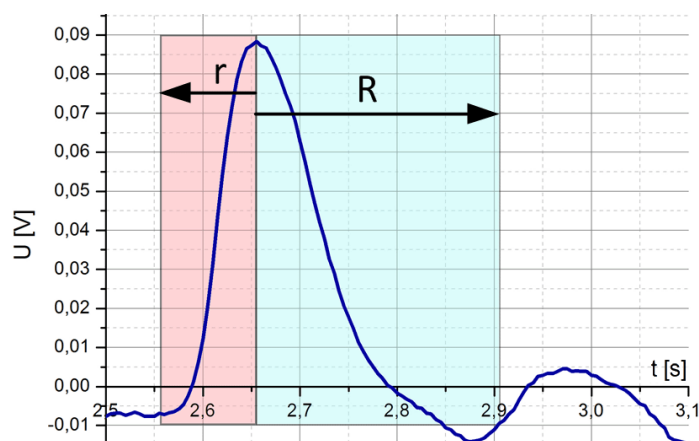
választottam. Egyrészt ez jóval kevesebb, mint ami a normál EKG esetén megszokott, másrészt elegendően részletes képet nyújt, hiszen közel kétszeres túlmintavételezés történik.

Az olvasó szál rendelkezik a legnagyobb prioritással, hiszen az általa gyűjtött adatokra épül a többi folyamat működése. Az infravörös szenzorra kapcsolt csatorna adatait a kártya pufferelem, ahonnan az alkalmazás az operációs rendszer számára megfelelő időben azokat egy cirkuláris tömbbe [56] helyezi. Ha mentésre kijelölt elemet írna felül, azt előbb egy FIFO rendszerű listába másolja, lehetővé téve a legkisebb prioritású mentő processzus késleltetett írását. A mentés a listát folytonosan, de a leggyengébb kényszer mellett dolgozza fel, a cirkuláris tömböt csak a felvétel végeztével üríti, ezáltal nem terheli a többi megosztott erőforrást. A kijelző natív grafikája miatt annak frissítése állítható frekvenciával rendelkezik, de a beállított gyakoriságon belül aszinkron jelleggel is megvalósulhat, ha valamelyik folyamat vagy adatváltozás erre kényszeríti.

Folyamatos csúskeresés megvalósítása

A jelet jellemző paraméterek vizualizációját a folyamatos csúskereső motor alapozza meg, mely e tekintetben az alkalmazás leglényegesebb konstrukciója. Az emberi EKG QRS-komplexusainak követési távolsága (RR-távolság) 400-1200 ms közé tehető, melyek szélessége egyenként kevesebb, mint 250 ms. A vérnyomás maximumai az R-csúcsok le nyomataiként azokat 220 ms – 280 ms –mal késve követik.

A QRS-re jellemző maximális szélességet figyelembe véve az algoritmus a mért adatokat háromszor ekkora, 750 ms szélességű időablakban vizsgálja, amit 30 ms lépésközzel léptet. Olyan pontot keres, mely a vizsgálati ablakban balról $r=100$ ms, jobbról $R=250$ ms sugarú maximumhelyként viselkedik.



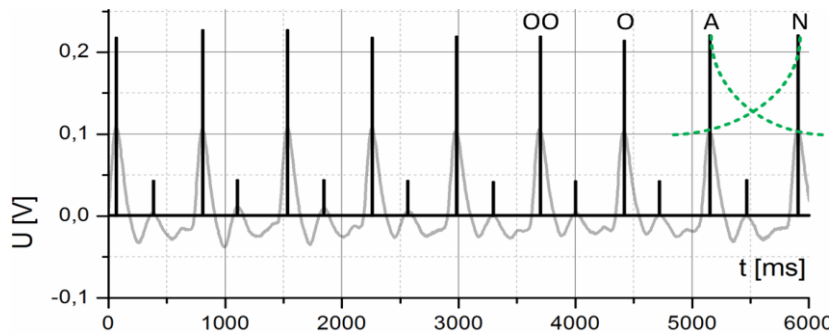
58. ábra. A vérnyomásgörbe eseményeinek kijelöléséhez választott aszimmetrikus maximumkeresési távolságok felvétele. A vizsgálati ablak mérete az ábrázolt jelrészletet teljes egészében lefedi.

Alkalmas esemény azonosításakor a program elsőként ellenőrzi, hogy már szerepel-e a detektáltak között. A monitorozás során ugyanis az időablakban ugyanazon csúcs többszöri kiválasztása is bekövetkezhet. Ezzel párhuzamosan minden egyes találat az alábbi nemlineáris transzformáció (1) szerint alkot egy újabb adatsort:

$$U'(t) = \begin{cases} 2U(t) - U(t-r) - U(t+r), & \text{ha } U(t) \text{ } r, R - \text{asz. maximum} \\ 0, & \text{különben} \end{cases} \quad (4.4.1.)$$

ahol r a fentebb definiált értéket képviseli. A csúcsok érvényesítését végző szabályrendszer a vérnyomás-görbe helyett ezzel a formával dolgozik tovább (59. ábra).

A folyamatos csúskeresés lokális relációk felállításán alapul, egy elsődleges, illetve ha a felhasználó engedélyezi, egy másodlagos logikát definiálva. Mindkettő lényege, hogy adaptív szintmetszés segítségével a legfrissebb csúcshoz értelmezi újra az utoljára elfogadott csúcs státuszát, és ennek megfelelően dönt mindkettő érvényesítéséről az adott ciklusban.



59. ábra. A bevezetett transzformáció eredménye és a csúskereső motor számára fontos legutóbbi események (OO, O rögzített státuszú, az aktuális ciklus A-t azonosítja a legújabb N esemény jellemzői alapján). Zöld szaggatottal az adaptív szintmetszés vonalát ábrázoltam.

A kiválasztási szabályok a következő módon definiált relációra építkeznek:

$$A < B, \quad \text{ha } h(A) < h(B) \cdot e^{-G\Delta t}, \quad (4.4.2.)$$

ahol A, B feltételezett csúcsok, $h(A), h(B) > 0$ a transzformált jel csúcsainak magassága, Δt a csúcsok követési távolsága, a G -pedig állítható konstans. Alapértelmezett értékét úgy választottam meg, hogy a (2) összefüggés jobb oldalát tekintve a B -csúcs magassága az átlagos követési távolsággal összemérhető idő alatt csökkenjen a felére. A szimulációk alapján ezt az időtartamot 700 ms-nak definiáltam.

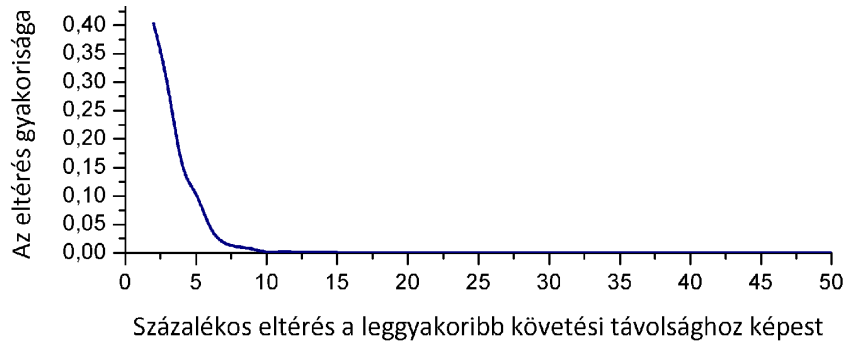
$$G = \ln\left(\frac{S}{700}\right) = \ln\left(\frac{0,5}{700}\right) = -7,244, \quad (4.4.3.)$$

Az S érzékenység a programból állítható, kis értékek esetén a csúskereső a T-hullámnak megfelelő domborulatot is detektálhatja, míg nagy értékek esetén, a soron következő kisebb csúcsokat kihagyhatja. Optimális értéke a jel minőségétől függ, általános esetben 0,4-0,7 közé tehető, alapértelmezett értéként 0,5-nek definiáltam.

A fentebbi reláció szerint előfordulhat, hogy A nem kisebb, mint B és B sem kisebb, mint A . Ebben az esetben mindkét csúcsot egyformán hangsúlyosnak tekintettem.

Egy másik összehasonlítási szempont két csúcs követési távolságának jóságát, megbízhatóságát jellemzi. Szabályos, egyenletes ütésközü EKG-ban az egymást követő RR-távolságok és különbségeik aránya általában 15-20% alatti.

Vérnyomás maximumok esetén a beat-to-beat eltérések aránya az adott szakasz leggyakoribb követési távolságához képest hasonlóan alakul (5. ábra, 1000 csúcs alapján).



60. ábra. A vérnyomásgörbe maximumai közötti távolságingadozás a leggyakoribb követési távolsághoz képest.

A legutóbbi N érvényes csúcs leggyakoribb követési távolságát minden lépésben egy 100 ms lépésközü, 16 elemű (0-1600 ms) hisztogram maximumának keresésével határoztam meg. A maximumkeresés biztos eredményességéhez $16 < N < 32$ választás megfelelő. Mivel a követési távolságok az átlag körül normális eloszlást követnek, a maximumkeresés jóval kisebb N esetén is sikeres. Emiatt értékét önkényesen a minimális 16-nak választottam.

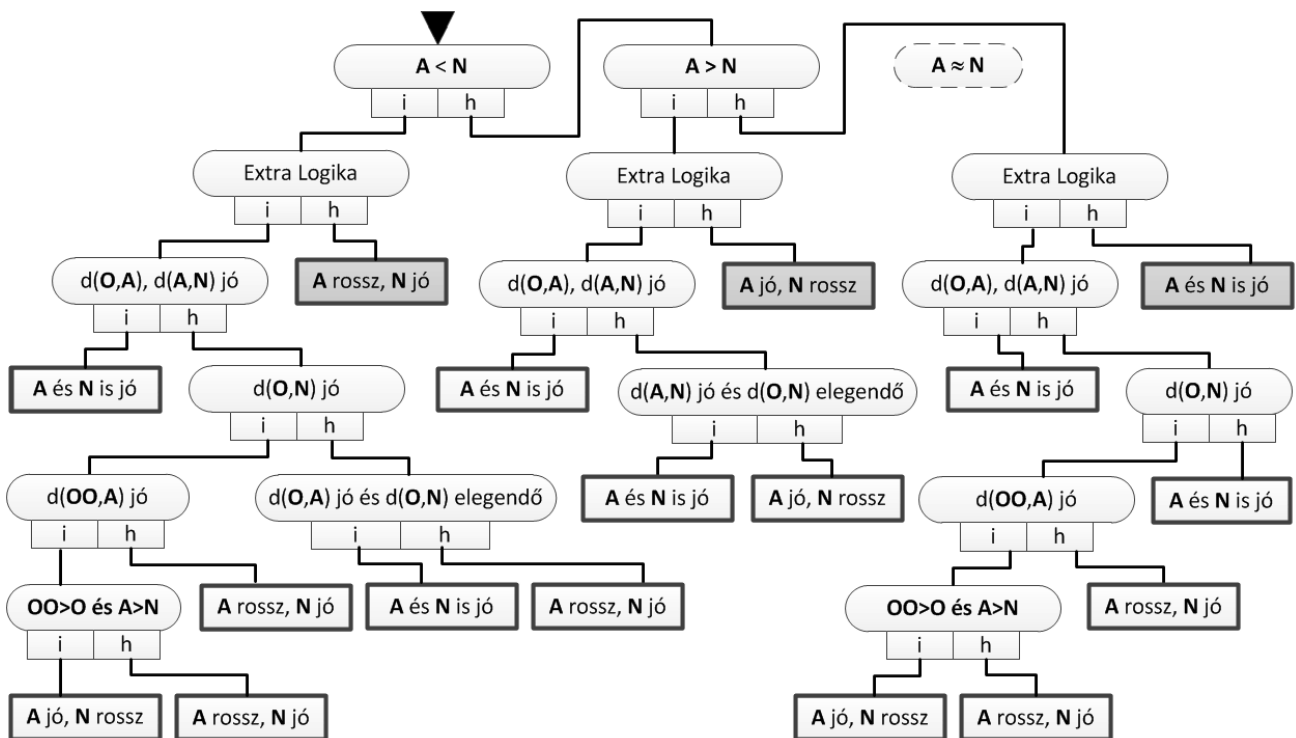
Ha erősebb változás révén a csúcskereső egy csúcsot kihagy, az a következő elfogadott eseményhez túl hosszú, majdnem kétszeres követési távolságot rendel. 15% alattinak tekintve a maximális bizonytalanságot, a keletkező hossz 1,7-2,3-szorosa lehet az előzőnek.

Mivel a megelőző távolság is lehet kivételesen hosszú vagy rövid, ezért a legutóbbi N dobbanás legjellemzőbb követési távolságát vettem alapul. A maximálisan megengedett és a megduplázódott minimális méret határozza meg a követési távolság besorolását: ha az a legutóbbi csúcsok közötti szakasz a leggyakoribb követési távolság legalább 1,425-szöröse, a csúcs kihagyására gyanakodhatunk. Előző megfontolásainkat a következő osztályozó szabály fogalmazza meg:

$$d(A, B) \rightarrow \begin{cases} \text{jó,} & \text{ha } \frac{|d(A, B) - \hat{D}_N|}{\hat{D}_N} < 0.15 \\ \text{rossz,} & \text{ha } \frac{|d(A, B) - \hat{D}_N|}{\hat{D}_N} > 0.425 \\ \text{besorolhatatlan (gyanús) egyébként} \end{cases}, \quad (4.4.4.)$$

ahol $d(A, B)$ az A és B csúcsok követési távolsága, \hat{D}_N pedig a legutóbbi N érvényes csúcs leggyakoribb követési távolsága.

A vizsgálat stabil körülményeit biztosító protokoll esetén az előbbi osztályozóval és fentebbi a relációval egyszerű, de hatékony kiválasztási szabályrendszer definiálható (61. ábra).



61. ábra. A csúcskereső logika döntési fája. A fekete háromszög a fa belépési pontját, a sötét téglalapok pedig az elsődleges logika kimeneteit ábrázolják.

Ha az O vagy OO csúcs (59. ábra) nem létezik, pl. az algoritmus elején, akkor automatikusan az elsődleges logika lép életbe. A másodlagos, erősebb szabályokkal dolgozó alrendszer a tapasztalatok szerint kevésbé érzékeny a zavarokra, de egyenletesebb periodicitású jelet tételez fel: legfeljebb 20%-ban eltérő követési távolságok esetén hatékony, ami összhangban van azzal, hogy a stratégia a legutóbb elfogadott csúcsok leggyakrabban előforduló követési távolságaira épül. Ha a szívverés rendszertelen, az egyszerűbb szabályok használata célravezetőbb.

A csúcsok azonosítása során a programból lehetőség van a vérnyomásgörbe maximuma helyett az oda felfutó vonulat legnagyobb meredekségű pontját választani alternatív R-csúcsnak. Ez a megfeleltetés jóval lokalizáltabb és határozottabb definíciót kínál, mint a tompa maximumok, melyek mentén jel zaja válhat meghatározóvá.

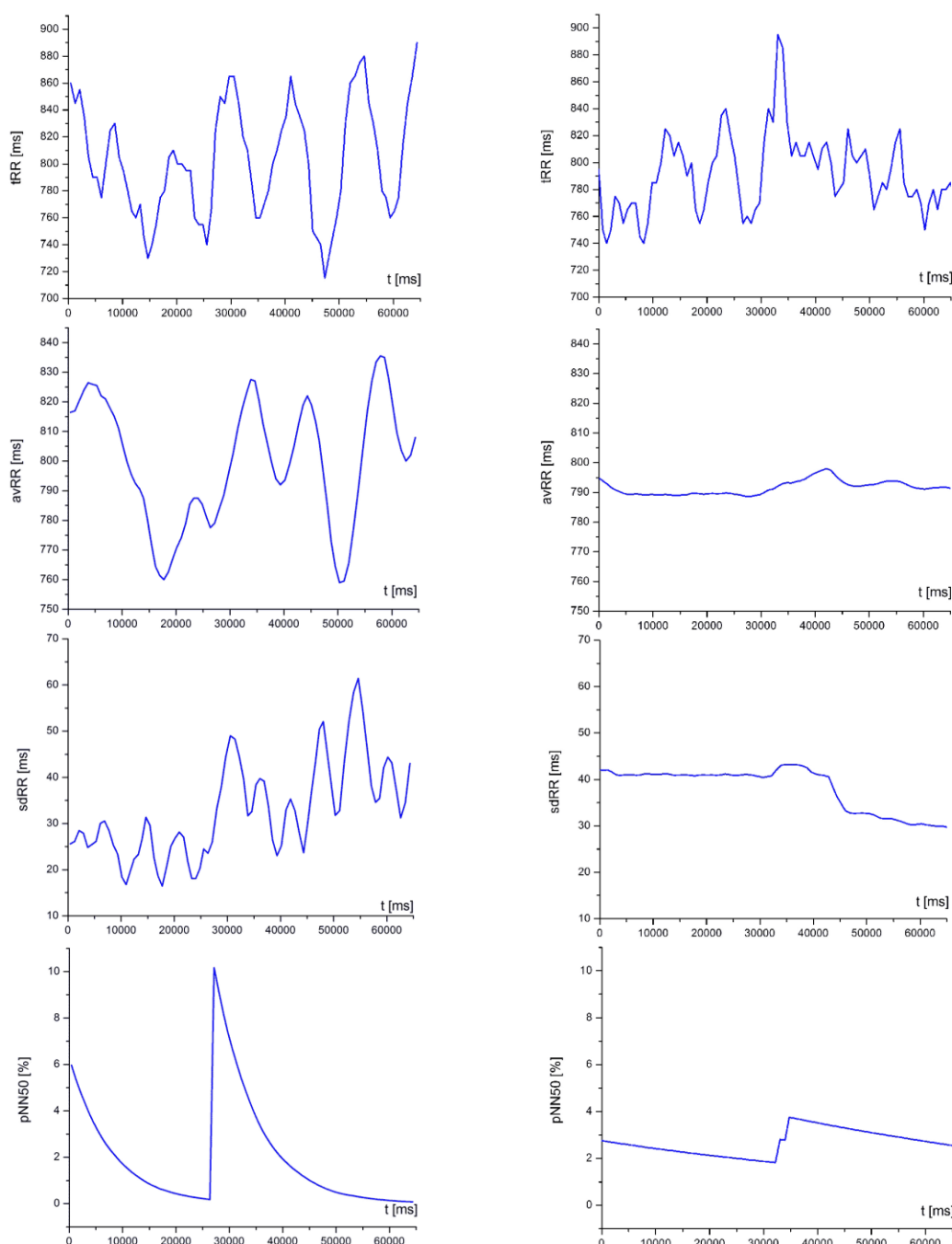
Eredmények rövid áttekintése

A Zaj és Nemlinearitás Kutatócsoport egyik fejlesztési vonalaként egy, az EDAQ530 mérőkártya oktatási-kutatási lehetőségeit kiterjesztő alkalmazást készítettem el (PlethysmoView 1.0). A szoftver - a fotopletizmográfia elvén nyert görbe automatizált elemzésén keresztül - az EKG-ban megszokott analitikai jellemzők folyamatos monitorozására, mérésére; oktatási, demonstrációs, kutatási igények kielégítésére használható. Tekintve, hogy a kártya előállítási költsége alacsony, a fejlesztése pedig nyílt forrású, a programmal együtt népszerű demonstrációs és diagnosztikai eszközt alkothat.

A vérnyomás jel amplitúdója a besugárzott bőrszövet hemoglobin-tartalmával van összefüggésben, valamint attól, hogy a fotodetektort mekkora erővel nyomjuk a bőr felszínére

[86]. A tesztek alapján kiderült, hogy a feldolgozandó jel megfelelő minőségéhez az EDAQ530 kártya esetében is szükséges a szenzor stabil rögzítésének kialakítása, mert a műszer nem rendelkezik orvosi célú csíptetővel.

A megjelenített markerek többsége a detektálással szinkronban mozgó tartomány (kernel) alapján áll elő, melynek szélessége a programból 0-1000 csúcsig állítható (62. ábra). Ezáltal lehetőség adódik időben lokalizáltabb lefolyású vagy átlagos értelemben lényegesebb hatások megjelenítésére is.



62. ábra. A PlethysmoView által megjelenített markerek időfejlődése különböző szélességű átlagolás választása mellett (az első oszlop 10, a második 100 csúcsra kiterjedő vizsgálat eredményeit mutatja).

Jelenleg a szoftver csak a kártyával együtt használható. A jövőben a kapcsolat nélküli mód szimulált jelalakjainak, additív zajkomponenseinek megvalósítása a cél.

Összefoglalás

Dolgozatomban emberi és állati eredetű EKG és vérnyomásjelek fluktuáció-vizsgálatainak automatizálhatóságával foglalkozom, szélsőséges morfológiai változatosság mellett. Az általam tanulmányozott invazív eredetű felvételek zajokat, artefaktumokat, aritmiákat tartalmaznak, melyek kiértékelését emiatt a legtöbb esetben pontonként történő kézi adatfelvitellel végzik.

Megismerve az egyes esetekben alkalmazott eljárások sajátosságait olyan módszereket dolgoztam ki, mely a minták fluktuációinak és egyéb morfológiai jellegzetességeinek automatizált vizsgálatát teszik lehetővé. Az új eljárásokat szoftverbe integráltan implementáltam és farmakológiai, valamint invazív klinikai kutatásokban validáltam.

1. Munkám során egy olyan QRS-detektort fejlesztettem emberi EKG elemzéséhez, mely alkalmas zajjal, artefaktumokkal terhelt, rendhagyó (ST-elevációs) minták hatékony és informatív ütésenkénti (*'beat-to-beat'*) elemzésére.

Összehasonlítottam a szakirodalom elterjedtebben használt preprocesszor-kerneleit, majd azok használhatóságát szem előtt tartva egy új előfeldolgozó transzformációt definiáltam. Az eredményjel jellegzetességeire építve olyan szegmentáló algoritmust hoztam létre, mely a lehetséges R-csúcsok azonosítása mellett az események határainak becslésére is alkalmas ahhoz közeli jelhiba (potenciálugrás) esetén is. A detektort szelekciós jellemzőkkel ellátva egy adaptív mintarekonstrukciós módszert fejlesztettem ki. A teljes eljárás képességeit klinikai és nemzetközi adatbázison egyaránt teszteltem, felfedve használhatóságának határait. Sikeresen alkalmaztam nagyszámú QRS-t tartalmazó, invazív eredetű ST-elevációs minták elemzésében, melyek esetén bebizonyosodott, hogy az így elérhetővé váló ütésenkénti analízis több információt jelent a szakirodalom által jegyzett, kevés vizsgálati pontra épülő módszerekhez képest [1].

2. Megvizsgáltam az ST-eleváció mérési protokollját és a kézzel történő pontonkénti adatfelvitel menetét. Ebből kiindulva az ST-eleváció informatív pontjainak lokalizálására új, automatizálható módszereket fejlesztettem ki.

A mérési pontok megválasztásához a korábban használt mellett két új eljárást definiáltam, melyek már a jel időben történő morfológiai változásait és az egész mintát jellemző alapvonal-ingadozást is figyelembe veszik. Az egyes módszereket implementáltam és klinikai gyakorlatban alkalmaztam, csökkentve az eredeti eljárással ütésenként felvehető ST-elevációs görbe sztochasztikus vonásait [1].

3. Emberi és állati (nyúl) eredetű EKG-mintákat összehasonlítva az általam kifejlesztett algoritmus állati eredetű jelekre történő adaptációját végeztem el, mely lehetővé tette

gyakrabban használatos biomarkerek, az idegrendszer működését tükröző fluktuációk, hatékony, automatizált vizsgálatát.

Munkám során megvizsgáltam a két faj EKG mintáiban fellelhető QRST-szakaszokat jellemző lokális skálatulajdonságok eltéréseit. Az állati eredetű minták alapján a csúcsdetektor egyes kernelméreteit szimulációk alapján módosítottam, megtartva a módszer robusztus viselkedését. A tesztek során kiderült, hogy művi úton jelentősen módosított EKG-jelek (pl. AV-blokkolt szív) esetén további korrekciók is szükségesek. Számos kutatási alprojekt kapcsán alkalmaztuk az implementációt főként repolarizációs markerek előállítására. Ennek kapcsán a Jan Nemec, Joseph B Hejlik, Wing-Kuang Shen és Michael J. Ackerman által lehetséges LQT-indikátorként definiált TWLI mennyiséget is megvizsgáltam, mely a mesterségesen TdP-re érzékenyített állati mintákban nem adott megbízható eredményt. Emberi eredetű felvételeket elemezve kiderült, hogy az eredeti eljárás során alkalmazott köbös spline-alapú alapvonal-korrekció (és így a maga a módszer is) csak kismértékű ingadozás esetén alkalmazható. [2-7, 10-15]

4. Neurokardiológiai paraméterek fluktuációinak fotopletizmográfiai alapon történő mérésére, megfigyelésére, demonstrációjára tettem alkalmassá a Szegedi Tudományegyetemen kifejlesztett oktatási-kutatási célú EDAQ530 mérőműszert.

A munka során egy olyan alkalmazást készítettem, amely a vérnyomás monitorozása mellett a jel rögzítésére és fluktuációinak folyamatos elemzésére alkalmas. Kifejlesztettem egy, a vérnyomásgörbe esetén egyszerű, adaptív szintmetszéssel alapuló csúskereső algoritmust, mely lehetővé teszi az EKG-jelek kapcsán felmerülő gyakoribb diagnosztikai paraméterek időben fejlődésének megfigyelését, változtatható kernelméret mellett. A mérőműszer és a szoftver is nyílt forrású, alacsony költséggel pedig csak a hardver rendelkezik, emiatt az általam fejlesztett kiegészítéssel immár nemcsak a műszaki, informatikai, hanem a biológiai, orvosi érdeklődésű hallgatók körében is népszerű eszközzé válhat [8].

Summary

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok *Dr. Gingl Zoltánnak* a téma kijelöléséért és vezetéséért, a felmerült kérdések, problémák megoldásában nyújtott odaadó segítségéért, szakmai és emberi tanácsaiért, kedvességéért.

Köszönöm *Dr. Makra Péternek* a kutatási tevékenységemet kísérő segítségét, tanácsait, emberségét.

Köszönöm *Dr. Szatmári Sándornak* a tanszéken végzett munka lehetőségéért, biztató, baráti szavaiért.

Köszönetemet szeretném kifejezni továbbá *Dr. Rudas László, Dr. Farkas András, Dr. Farkas Attila, Dr. Papp Gyula, Dr. Varró András, Dr. Ungi Imre, Dr. Ungi Tamás, Dr. Sasi Viktor* részére, akik lehetővé tették az egyes kutatócsoportokban való munkát és mindig készségesen álltak rendelkezésemre kérdéseimet illetően.

Köszönöm a munkahelyemnek és munkatársaimnak *Dr. Madarász Lászlónak, Dr. Kovács Lórántnak, Drenyovszki Rajmundnak, Illés Attilának, Dömötör Zénónak* és *Bársony Krisztiánnak*, hogy a kutatói tevékenység végzésének lehetőségét biztosították számomra, valamint a HOSZK munkatársainak a lelkes segítségét.

Köszönöm családomnak, páromnak, *Tordas Csillának* és kisfiamnak, *Csík Szemerének* a mérhetetlen támogatást, nélkülözést és türelmet, amit irántam tanúsítottak, barátaimnak pedig *T. Nagy Zsoltnak, Ujfalusi Tamásnak* és *Vágó Ákosnak* a biztató szavakat, töretlen emberségüket.

Irodalomjegyzék

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- [A1] SASI V. – UNGI I. – BENCsik P. – Csík N. – GINGL Z. – UNGI T. – FERDINANDY P.: Ismételt okklúziók prekondicionáló hatása elektív koronáriás intervenciók alatt. *Cardiologia Hungarica* 2007; 37:A50.
- [A2] FARKAS S. A. – RUDAS L. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: Biomarkers and endogenous determinants of dofetilide-induced Torsades de Pointes in $\alpha 1$ -adrenoceptor-stimulated, anaesthetized rabbits. *British Journal of Pharmacology* 2010; Vol. 161, P. 1477-1495.
- [A3] FARKAS A. – FARKAS S. A. – RUDAS L. – LEPRÁN I. – OROSZ SZ. – Csík N. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A.: Basal vagal nerve activity does not predict susceptibility to dofetilide-induced torsade de pointes in anaesthetized rabbits. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006; Vol. 40, Iss. 6. P. 984.
- [A4] OROSZ SZ. – FARKAS A. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – RUDAS L. – VARRÓ A. – FARKAS S. A.: Repolarization-related ECG parameters do not predict the proarrhythmic activity of dofetilide. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007; Vol. 42, Iss. 6. P. S6.
- [A5] Vincze D. – FARKAS S. A. – RUDAS L. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: Relevance of anaesthesia for dofetilide-induced torsades de pointes in $\alpha 1$ -adrenoceptor-stimulated rabbits. *British Journal of Pharmacology* 2008; Vol. 155, P. 75-89.
- [A6] FARKAS S. A. – MAKRA P. – Csík N. – OROSZ SZ. – SHATTOCK J. M. – FÜLÖP F. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: The role of the Na_+/Ca_2+ exchanger, I_{Na} and I_{CaL} in the genesis of dofetilide-induced torsades de pointes in isolated, AV-blocked rabbit hearts. *British Journal of Pharmacology* 2009; Vol. 156, P. 920-932.
- [A7] FARKAS A. – FARKAS S. A. – Vincze D. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – VARRÓ A. – RUDAS L.: Examination of the role of the sympathetic nervous system in the proarrhythmic activity of dofetilide. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007; 42:S7
- [A8] Csík N.: Gyakori kardiovaszkuláris paraméterek valósidejű megfigyelése pletizmográfiai alapokon. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2011, 354-360. o.

Egyéb közlemények

- [B1] GINGL Z. – MAKRA P. – RUDAS L. – ZÖLLEI É. – Csík N.: Spectral analysis problems of heart rate and blood pressure fluctuations. *Fluctuations and Noise Letters* 2007; Vol.7, P. 143-150.
- [B2] FARKAS A. – FARKAS S. A. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – VARRÓ A. – RUDAS L.: A vegetatív idegrendszer szerepének vizsgálata a dofetilid proaritmiás aktivitására Na-pentobarbitállal altatott nyulakban. *Cardiologia Hungarica* 2007; 37:A15
- [B3] OROSZ SZ. – FARKAS A. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – VARRÓ A. – FARKAS S. A.: Az EKG repolarizációt jellemző paraméterei nem jelzik előre a dofetilid proaritmiás aktivitásának mértékét Na-pentobarbitállal altatott nyulakban. *Cardiologia Hungarica* 2007; 37:A23
- [B4] Vincze D. – FARKAS S. A. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – RUDAS L. – FARKAS A.: Intravénás altatószerek vegetatív idegrendszeri hatása és a dofetilid proaritmiás aktivitásának mértéke közötti összefüggés vizsgálata altatott nyulakban. *Cardiologia Hungarica* 2007; 37:A29
- [B5] FARKAS S. A. – Csík N. – MAKRA P. – OROSZ SZ. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: A verapamil és a lidocaine hatása a QT/RR variabilitásra és a torsdes de pointes kamrai aritmia kialakulására. *Cardiologia Hungarica* 2008; 38:B13

- [B6] FARKAS S. A. – CSÍK N. – MAKRA P. – OROSZ SZ. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP GY – VARRÓ A. – FARKAS A.: A verapamil és a lidocaine hatása a QT/RR variabilitásra és a torsades de pointes kamrai aritmia kialakulására. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. Évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred.
- [B7] FARKAS S. A. – MAKRA P. – CSÍK N. – OROSZ SZ. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: A N_{A+}/Ca_{2+} exchanger szerepének vizsgálata a dofetilid okozta torsades de pointes típusú kamrai tachycardia kialakulásában. A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság és a Magyar Élettani Társaság LXXII. Vándorgyűlése 2008, Debrecen.
- [B8] CSÍK N.: Az ST-eleváció automatizált kiértékelése. A Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Területi Bizottsága, Fiatal Kutatók Pályázata, II. helyezés, 2009.
- [B9] CSÍK N.: Hatékony eseménydetektálás emberi EKG-ban. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2006, 317.-321.o.
- [B10] CSÍK N.: ST-eleváció meghatározása emberi EKG-ban. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2007, 219.-224.o.
- [B11] CSÍK N.: Nemlineáris szűrőrendszer emberi EKG eseményeinek detektálásához. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2009, 493.-498.o.

Felhasznált irodalom

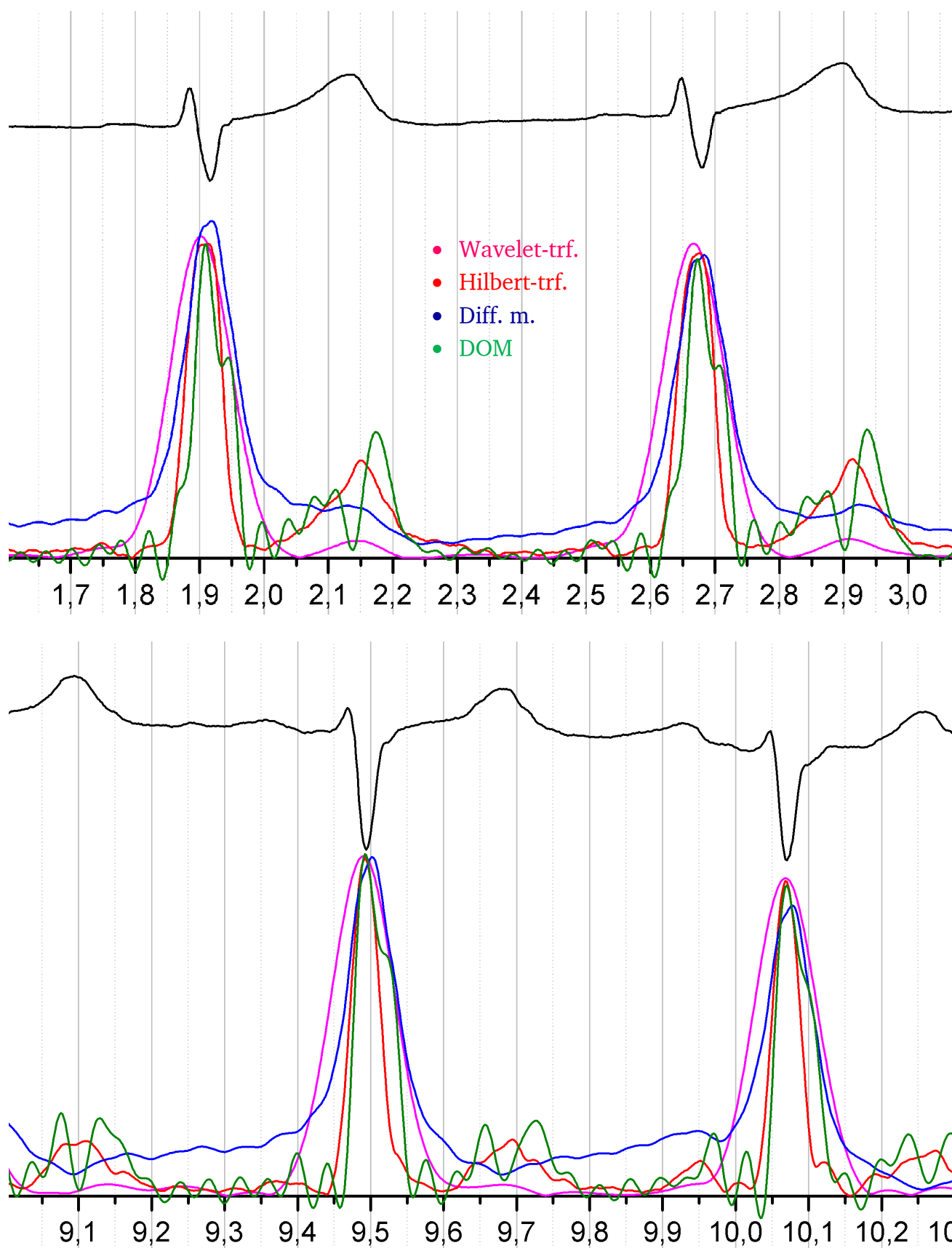
- [1] GARI D. CLIFFORD, FRANCISCO AZUAJE, PATRICK E. MCSHARRY: Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis. 2006, Norwood, Artech House.
- [2] Dr. MAKRA PÉTER: Sztochasztikus rezonanciával elérhető javítás és neurokardiológiai fluktuációk vizsgálata. 2006, doktori értekezés.
- [3] Dr. RUDAS LÁSZLÓ: A pulzusszám autonóm regulációjának vizsgálata s annak szerepe a haemodinamikai adaptációban. 2001, doktori értekezés.
- [4] M. BRENNAN, M. PALANISWAMI, M. KAMEN: Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? 2001, IEEE Transactions on Biomedical Engineering; vol. 48, 1342-1347 p.
- [5] Y. FERDI, J.P. HERBEUVAL, A. CHAREF, B. BOUCHEHAM: R wave detection using fractional digital differentiation. 2003, ITBM-RBM 24; 273-280 p.
- [6] YUN-CHI YEH, WEN-JUNE WANG: QRS complex detection for ECG signal: The Difference Operation Method. 2008, Computer Methods and Programs in Biomedicine 9; 245-254 p.
- [7] VALTINO X. AFONSO: ECG QRS Detection. 1993, Biomedical Digital Signal Processing; <http://www.physik.uni-freiburg.de>
- [8] QIUZHEN XUE, YU HEN HU, WILLIS J. TOMPKINS: Neural-Network-Based Adaptive Matched Filtering for QRS detection. 1992, IEEE Transactions on Biomedical Engineering; vol. 39. No.4, 317-329 p.
- [9] S. S. MEHTA, N. S. LINGAYAT: Support Vector Machine for Cardiac Beat Detection in Single Lead Electrocardiogram. 2007, IAENG International Journal of Applied Mathematics; 36:2.
- [10] SWAGATIKA PRIYADARSHINI: ECG signal analysis: Enhancement and R-peak detection. 2010, work Report.
- [11] P. JAFARI MOGHADAM FARD, M.H. MORADI, M.R. TAJVIDI: A novel approach in R peak detection using Hybrid Complex Wavelet (HCW). 2008, International Journal of Cardiology 124; 250 – 253 p.
- [12] OMKAR SINGH, RAMESH KUMAR SUNKARIA: A Robust R-peak Detection Algorithm using Wavelet Packets. 2011, International Journal of Computer Applications; Vol. 36– No.5, 37-43 p.
- [13] P. SASIKALA, DR. R.S.D. WAHIDABANU: Robust R Peak and QRS detection in Electrocardiogram using Wavelet Transform. 2010, International Journal of Advanced Computer Science and Applications; Vol. 1, No.6, 48-53 p.
- [14] DR. MIHELLER PÁL: Erek betegségei, a vérnyomás vizsgálata. 2009, előadásvázlat, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
- [15] TIM BALGEMANN, LUCAS VITZTHUM, NICK HARRISON, TYLER LARK: Finger Plethysmograph to Measure Blood Resistivity. 2008, Department of Biomedical Engineering University of Wisconsin-Madison

- [16] PAULA S. MCKINLEY, PETER A. SHAPIRO, EMILIA BAGIELLA, MICHAEL M. MYERS, RONALD E. DE MEERSMAN, IGOR GRANT, AND RICHARD P. SLOAN: Deriving heart period variability from blood pressure waveforms. 2003, Journal of Applied Physiology, 95: 1431-1438 p.
- [17] K. NAKAJIMA, T. TAMURAT AND H. MIIKE: Monitoring of heart and respiratory rates by photoplethysmography using a digital filtering technique. 1996, Med. Eng. Phys. Vol. 18. No. 5., 365-372 p.
- [18] DEVIN B. MCCOMBIE, ANDREW T. REISNER, H. HARRY ASADA: Adaptive blood pressure estimation from wearable PPG sensors using peripheral artery pulse wave velocity measurements and multi-channel blind identification of local arterial dynamics. 2006, Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference; 3521-3524 p.
- [19] FONYÓ A: *Az orvosi élettan tankönyve*. Budapest, 2004, Medicina Könyvkiadó
- [20] DAVID SHIER, JACKIE BUTTLER, RICKI LEWIS: *Hole's essentials of human anatomy & physiology*. 2012, New York, The McGraw-Hill Companies
- [21] SZAKOLCZAI KRISZTINA: *A szívizom regionális bioelektromos tevékenységeinek vizsgálata testfelszíni potenciáltérképezéssel*. 2010, doktori értekezés.
- [22] SCHALIJ MJ., JANSE MJ., VAN OOSTEROM A., WELLENS HJJ., VAN DER WALL EE. (EDS): 100 years of electrocardiography. 2002, Einthoven 2002 Symposium, The Einthoven Foundation, H.S. Noopen, Leiden; 1-616 p.
- [23] ROBERT J. ZALENSKI, DAVID COOKE, ROBERT RYDMAN, EDWARD P. SLOAN, DANIEL G. MURPHY: Assessing the Diagnostic Value of an ECG Containing Leads V_{4R} , V_8 , and V_9 : The 15-Lead ECG. 1993, Annals of Emergency Medicine, 22:5, 786-793 p.
- [24] J.C. AUGUSTO ET AL. (EDS.): *Handbook of Ambient Assisted Living*. 2012, IOS Press, Amsterdam.
- [25] ANALOG DEVICES: *Analog Dialogue*. 2012, 31-11, 1-5 p. (<http://www.analog.com/analogdialogue>)
- [26] TEXAS INSTRUMENTS: *EEG and ECG Applications – Quick Reference Guide*. 2012, SLYT416 (<http://www.ti.com/general/docs/lit/getliterature.tsp?baseLiteratureNumber=slyt416>).
- [27] CODEPROJECT WEBSITE. 2012 (<http://www.codeproject.com>).
- [28] PHYSIONET WEBSITE. 2012 (<http://www.physionet.org>).
- [29] PAUL KLIGFIELD, LEONARD S. GETTES, JAMES J. BAILEY, RORY CHILDERS, BARBARA J. DEAL, E. WILLIAM HANCOCK, GERARD VAN HERPEN, JAN A. KORS, PETER MACFARLANE, DAVID M. MIRVIS, OLLE PAHLM, PENTTI RAUTAHARJU, GALEN S. WAGNER: Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part I.; 2007, Journal of the American College of Cardiology, 49(10), 1109-1127 p.
- [30] 3D MEDICAL ANIMATION. 2012, Youtube (<http://www.youtube.com>), public flash video.
- [31] CHRISTOPHER LAWRENCE: *Physiological apparatus in the Wellcome Museum*. 1978, Medical History, 22: 196-200 p.
- [32] JEREMY BOOTH: *A Short History of Blood Pressure Measurement*. 1977, Proc. roy. Soc. Med., vol.70, 793-799 p.
- [33] MERSICH ANDRÁS: *Vérnyomásmérés*. 2007, előadásvázlat.
- [34] PHSCHOOL 2012, (http://www.phschool.com/science/biology_place/biocoach/cardio2/estimate.html) web site.
- [35] WIKIPEDIA: MEAN ARTERIAL PRESSURE. 2012 (<http://en.wikipedia.org>).
- [36] PATRICK MAGEE, MARK TOOLEY: *The physics, clinical measurements and equipment of anaesthetic practice* 2005, OXFORD UNIVERSITY PRESS
- [37] *Valószínűségszámítás és matematikai statisztika*. Jegyzet. Szeged, JATE, 1999
- [38] PRÉKOPA ANDRÁS: *Valószínűségelmélet*. Budapest, 1974, Műszaki Könyvkiadó.
- [39] RÉNYI ALFRÉD: *Valószínűségszámítás*. Budapest, 1981, Tankönyvkiadó.
- [40] HONDEGHEM L.M., CARLSSON L., DUKER G.: Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. 2001, Circulation 103:2004-2013 p.
- [41] THOMSEN M.B., VERDUYN S.C., STENGL M., BEEKMAN J.D., DE PATER G., VAN OPSTAL J., VOLDERS P.G., VOS M.A.: Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs. 2001, Circulation 110:2453-2459 p.
- [42] VAN DER LINDE H., VAN DE WATER A., LOOTS W., VAN DEUREN B., LU H.R., VAN AMMEL K., PEETERS M., GALLACHER D.J.: A new method to calculate the beat-to-beat instability of QT duration in drug-induced long QT in anesthetized dogs. 2005, J Pharmacol Toxicol Methods 52, 168-177 p.

- [43] IKENNA QDINAKA, PO-HSIANG LAI, ALAN D. KAPLAN, JOSEPH A. O'SULLIVAN, ERIK J. SIREVAAG, SEAN D. KRISTJANSSON, AMANDA K. SHEFFIELD, JOHN W. ROHRBAUGH: ECG biometrics: a robust short-time frequency analysis. 2010, WIFS'210, Seattle, WA, USA.
- [44] NOPADOL UCHAIPICHAT, SAKONTHAWAT INBAN: Development of QRS detection using Short-time Fourier Transform based Technique. 2010, Computer Aided Soft Computing Techniques for Imaging and Biomedical Applications, CASCT, 7-10 p.
- [45] PAUL S. ADDISON: Wavelet transform and the ECG: review. 2005, Physiological Measurement., R155-R199 p.
- [46] C. SARITHA, V. SUKANYA, Y. NARASIMHA MURTHY: ECG Signal analysis Using Wavelet Transforms. 2008, Bulgarian Journal of Physics, 68-77 p.
- [47] N.R. LOMB: Least-Squares frequency analysis of unequally spaced data. 1976, Astrophysics and Space Science 39, 447-462 p.
- [48] JAVIER MATEO, PABLO LAGUNA: Improved Heart Rate Variability Signal Analysis from the Beat Occurrence Times According to the IPFM Model. 2000, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 47, 985-996 p.
- [49] LIPING LI, KE LI, CHANGCHUN LIU, CHENGYU LIU: Comparison of Detrending Methods is Spectral Analysis of Herat Rate Variability. 2011, Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology 3(9), 1014-1021 p.
- [50] AMBRÓZY ANDRÁS: *Elektronikus Zajok*. 1976, Műszaki könyvkiadó, Budapest.
- [51] DR. GINGL ZOLTÁN: *1/f-zaj generálása a Brown-mozgás skálázása alapján*. 1992, doktori értekezés.
- [52] DR. MINGESZ RÓBERT: *Az 1/f-zaj időbeli szerkezete és a zajanalízis alkalmazásai*. 2008, doktori értekezés.
- [53] HEJJEL LÁSZLÓ: *Technical pitfalls of heart rate variability analysis*. 2005, doctoral dissertation.
- [54] HESSELMANN NORBERT: *Digitális jelfeldolgozás*. 1985, Műszaki Könyvkiadó, Budapest.
- [55] DSP-GUIDE WEB SITE: <http://www.dspguide.com>
- [56] DR. SCHNELL LÁSZLÓ: *Jelek és rendszerek mérés technikája*. 1985, Műszaki Könyvkiadó, Budapest.
- [57] NATIONAL INSTRUMENTS: Least Mean Squares (LMS) Algorithms (Adaptive Filter Toolkit). 2012, <http://www.ni.com/manuals>
- [58] JU-WON LEE, GUN-KI LEE: Design of an Adaptive Filter with a Dynamic Structure for ECG Signal Processing. 2005, 137-142 p.
- [59] M.A. MNEIMNEH, E.E. YAZ, M.T. JOHNSON, R.J. POVINELLI: An Adaptive Kalman Filter for Removing Baseline Wandering in ECG. 2006, Computers in Cardiology 33, 253–256 p.
- [60] L.D. AVENDAÑO-VALENCIA, L.E. AVENDAÑO, J.M. FERRERO, G. CASTELLANOS.DOMÍNGUEZ: Improvement of an Extended Kalman Filter Power Line Interference Suppressor for ECG Signals. 2007, Computers in Cardiology 34, 553–556 p.
- [61] THOMAS SCHREIBER, DANIEL T. KAPLAN: Nonlinear noise reduction for electrocardiograms. 1996, Chaos, vol 3, 87-92 p.
- [62] R. A. BALDA , G. DILLER , E. DEARDORFF , J. DOUE AND P. HSIEH: "The HP ECG analysis program". 1977, Trends in Computer processed Electrocardiograms, 197-205 p.
- [63] M.L. AHLSTROM, W.J. TOMPKINS: Digital filter for real-time ECG signal processing using microprocessors. 1985, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 32, 708-713 p.
- [64] G.M. FRIESEN, T.C. JANNETT, M.A. JADALLAH, S.L. YATES, S.R. QUINT, H.T. NAGLE: A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. 1990, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 37, 85-97 p.
- [65] W. J. TOMPKINS: Biomedical digital signal processing. 1995, Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ
- [66] H. RABBANI, M. PARSA MAHJOOB, E. FARAHABADI, A. FARAHABADI: R Peak Detection in Electrocardiogram Signal Based on an Optimal Combination of Wavelet Transform, Hilbert Transform and Adaptive Thresholding. 2011, Journal of Medical Signals and Sensors, 1(2), 91-98 p.
- [67] S. KAK: The discrete Hilbert transform. 1970, Proc. IEEE, vol. 58, 585-586 p.
- [68] SAVITZKY A., GOLAY M.J.E.: Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. 1964, Analytical Chemistry, **36** (8): 1627–1639 p.
- [69] THE MIT-BIH (MITDB) DATABASE: <http://www.physionet.org>

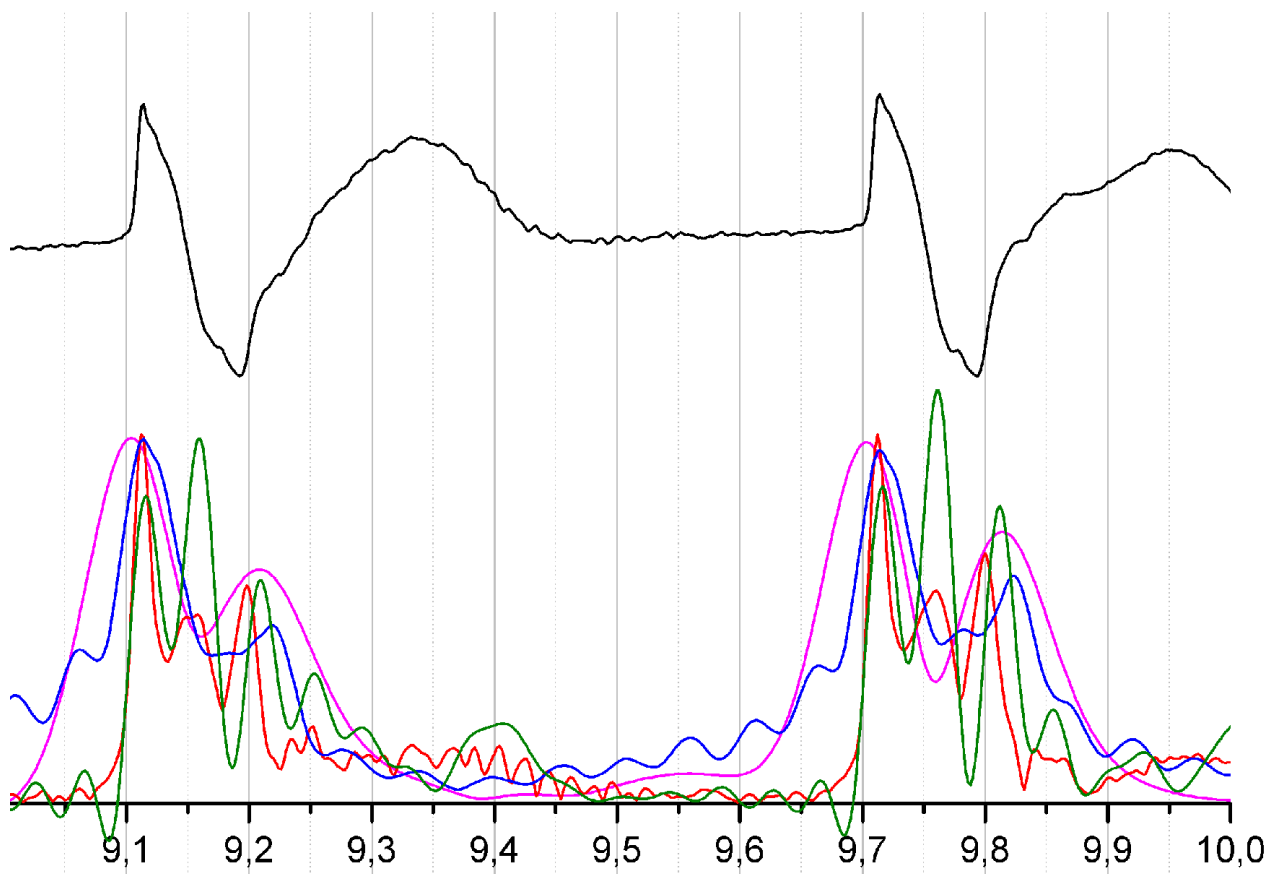
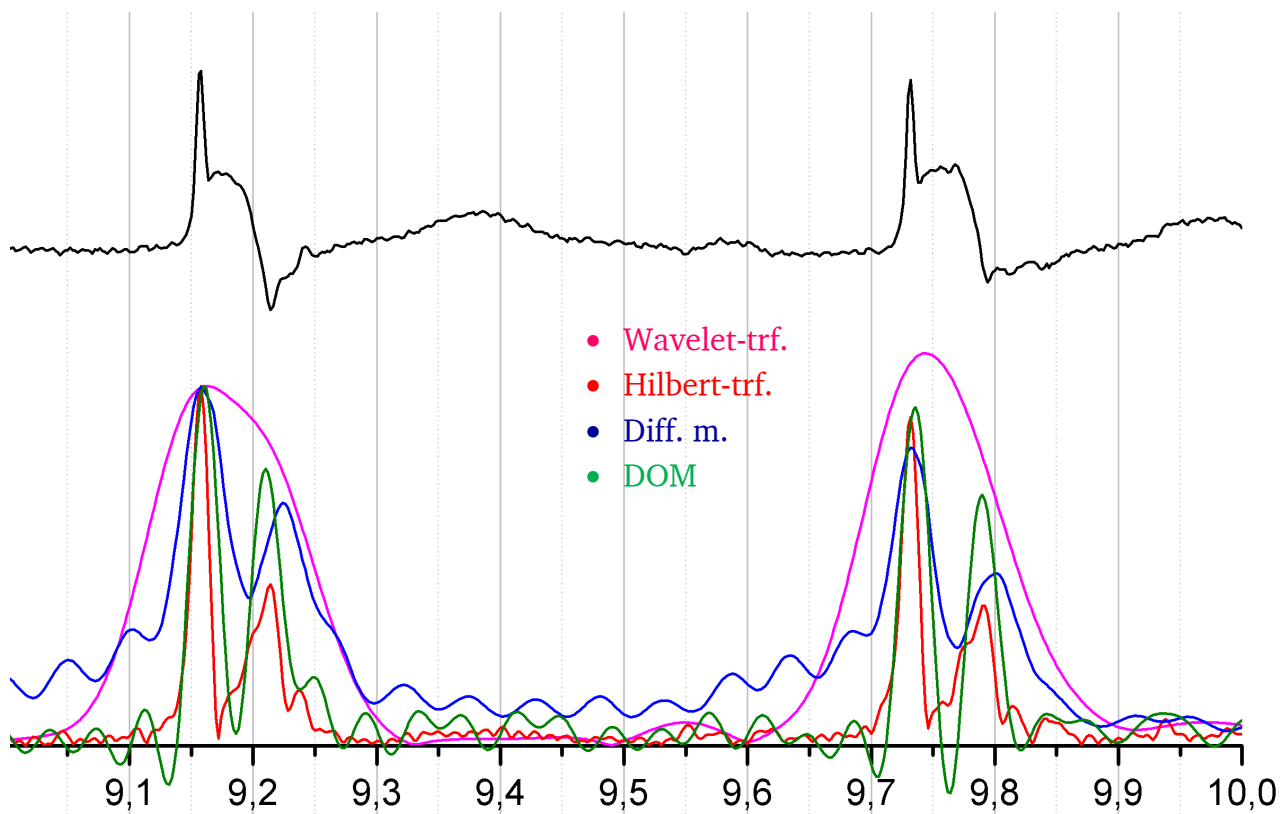
- [70] JAN NEMEC, JOSEPH B. HEJLIK, WIN-KUANG SHEN, MICHAEL J. ACKERMAN: Catecholamine-Induced T-Wave Lability in Congenital Long QT Syndrome: A Novel Phenomenon Associated with Syncope and Cardiac Arrest. 2003, Mayo Clinic Proceedings, 78(1), 40-50 p.
- [71] DR DIAG – ONLINE DIAGNOSZTIKA (HOSSZÚ QT SYNDROMA): 2012, <http://www.drdiag.hu>
- [72] DR INFO – (HOSSZÚ QT-SZINDRÓMA): 2012, <http://www.drinfo.eum.hu>
- [73] H. ANEES: A Study to determine if T Wave Alternants is a Marker of Therapeutic Efficacy in the Long QT Syndrome. 1998, 2nd Year Research Elective Resident's Journal, vol. 3, 1-5 p.
- [74] CRIBIER A., KORSATZ L., KONING R.: Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. 1992, Journal of the American College of Cardiology, 20, 578-586 p.
- [75] MEDCALC: 2012, <http://www.medcalc.org>
- [76] JUDÁK LINDA: *Vezényelt légzés vizsgálata és ST-eleváció vizsgálata*. 2008, diplomamunka.
- [77] SZABÓ ADRIENN: *Az iszkémiás prekonkondicionálás vizsgálata elektív koszorúér intervenciók során*. 2008, diplomamunka.
- [78] Jianchu Yao, M.S. and Steve Warren: Stimulating Student Learning with a Novel "In-House" Pulse Oximeter Design; Proceedings of the 2005 American Society for Engineering Education Annual Conference & Exposition
- [79] Thumb-size USB-to-sensor interface supports efficient experimentation in multilevel education of physics and other disciplines: <http://www.noise.physx.u-szeged.hu/edudev/EDAQ530>
- [80] K. Kopasz, P. Makra, Z. Gingl, EDAQ530: A transparent, open-end and open-source measurement solution in natural science education; Eur. J. Phys. 32, 491-504 (2011)
- [81] Joydeep Bhattacharya, Partha Pratim Kanjilal, Member, IEEE, V. Muralidhar: Analysis and Characterization of Photo-Plethysmographic Signal, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 48. NO. 1. (2001)
- [82] Gu-Young Jeong, Kee-Ho Yu, Nam-Gyun Kim: Continuous Blood Pressure Monitoring using Pulse Wave Transit Time, KINTEX, Gyeonggi-Do, Korea (2005)
- [83] PlethysmoView 1.0 – download and information: <http://www.gamfelektro.hu/plethysmo>
- [84] Silicon Laboratories C8051F530A: <http://www.silabs.com>
- [85] FTDI chip and drivers: <http://www.ftdichip.com>
- [86] Prof., Dr. Eng. Alekseev V.A, Dep. Eng. Hamdan S., Ass. Prof., cand. of tech. science Yuran S.I.: Studying The Blood Flow Signal Using Photoplethysmography

I.



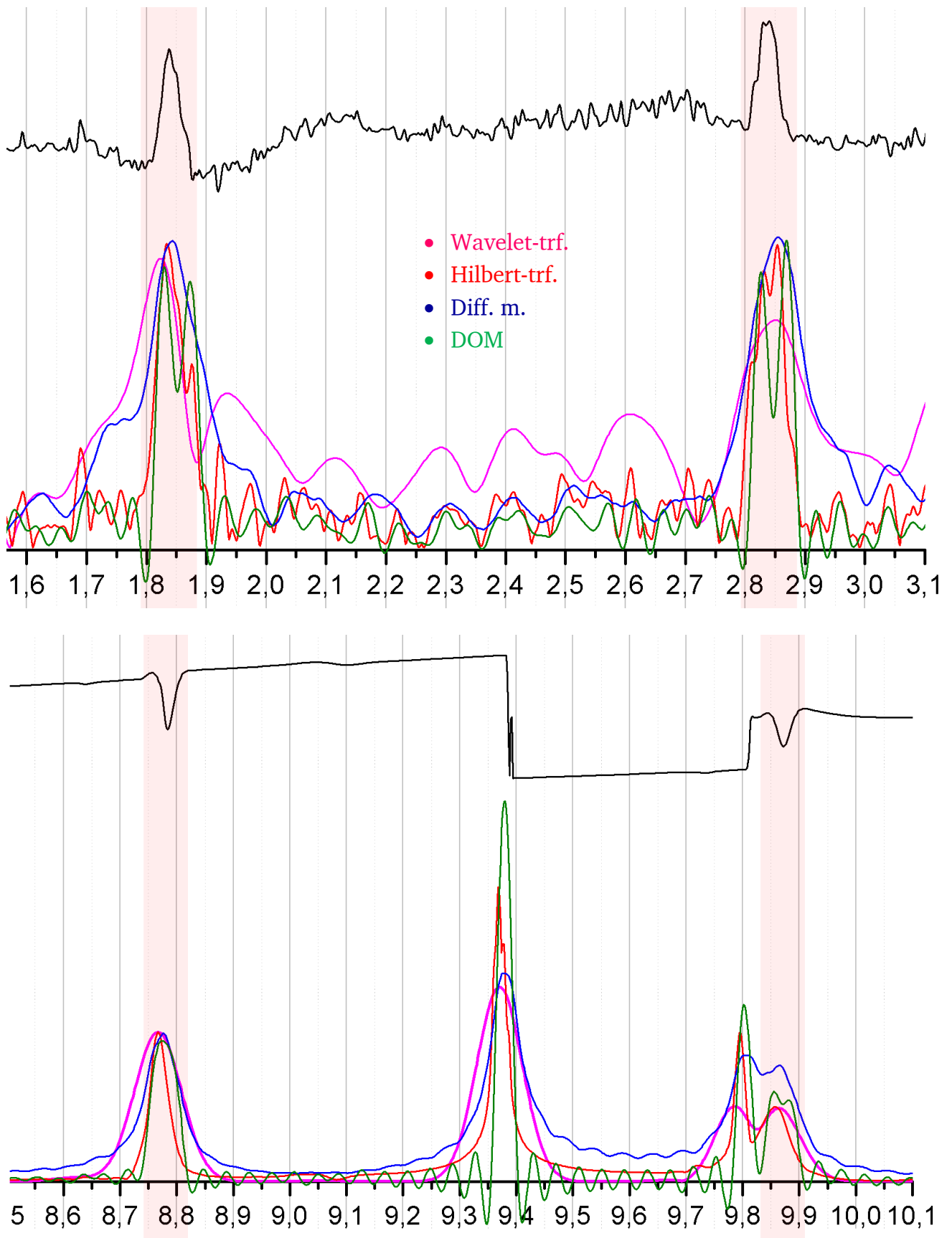
Ideálisnak tekinthető EKG-jelek transzformáltjai (15. ábra.)

II.



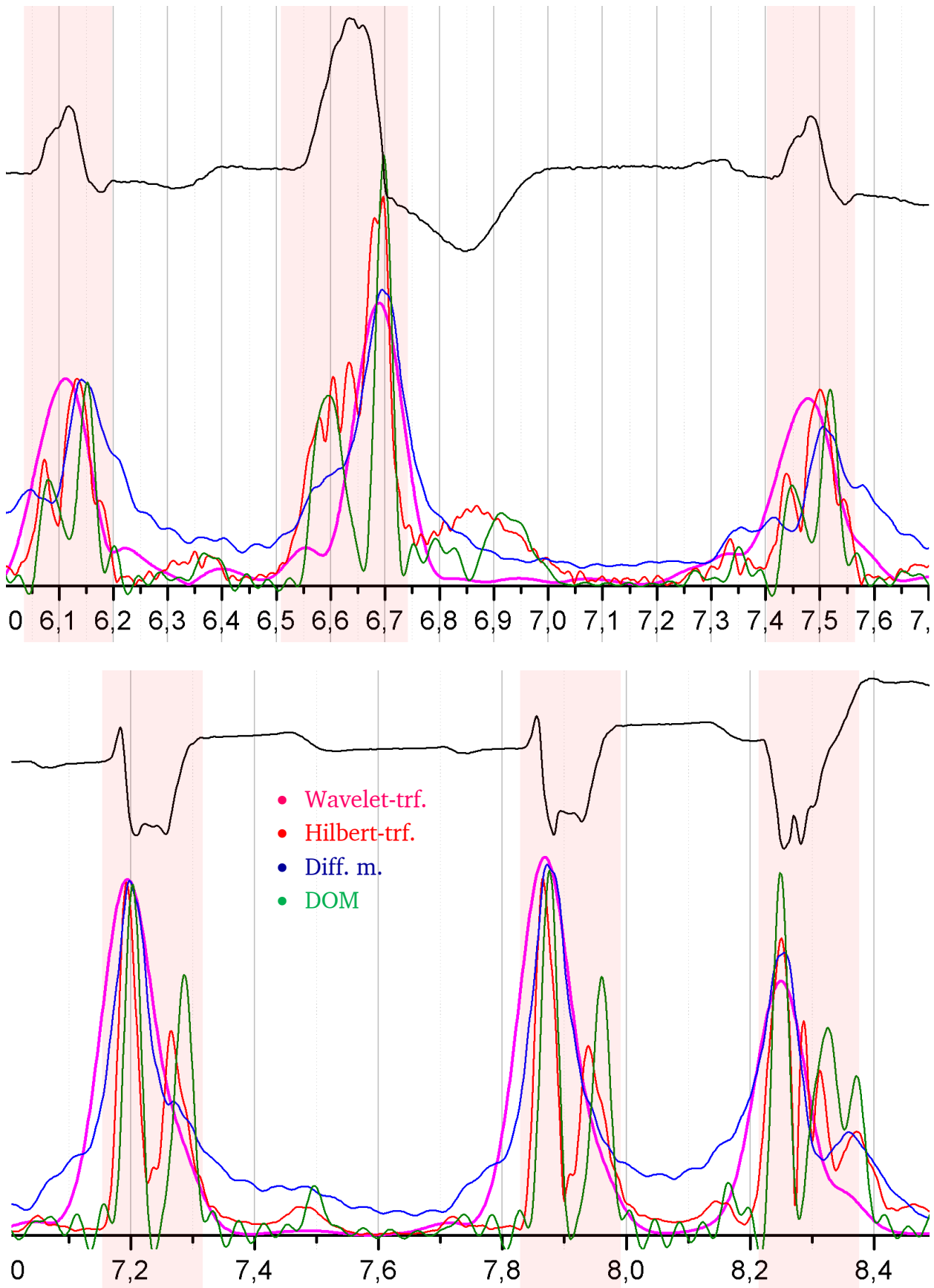
Rendhagyóbb alakú EKG-jelek transzformáltjai (16. ábra.)

III.



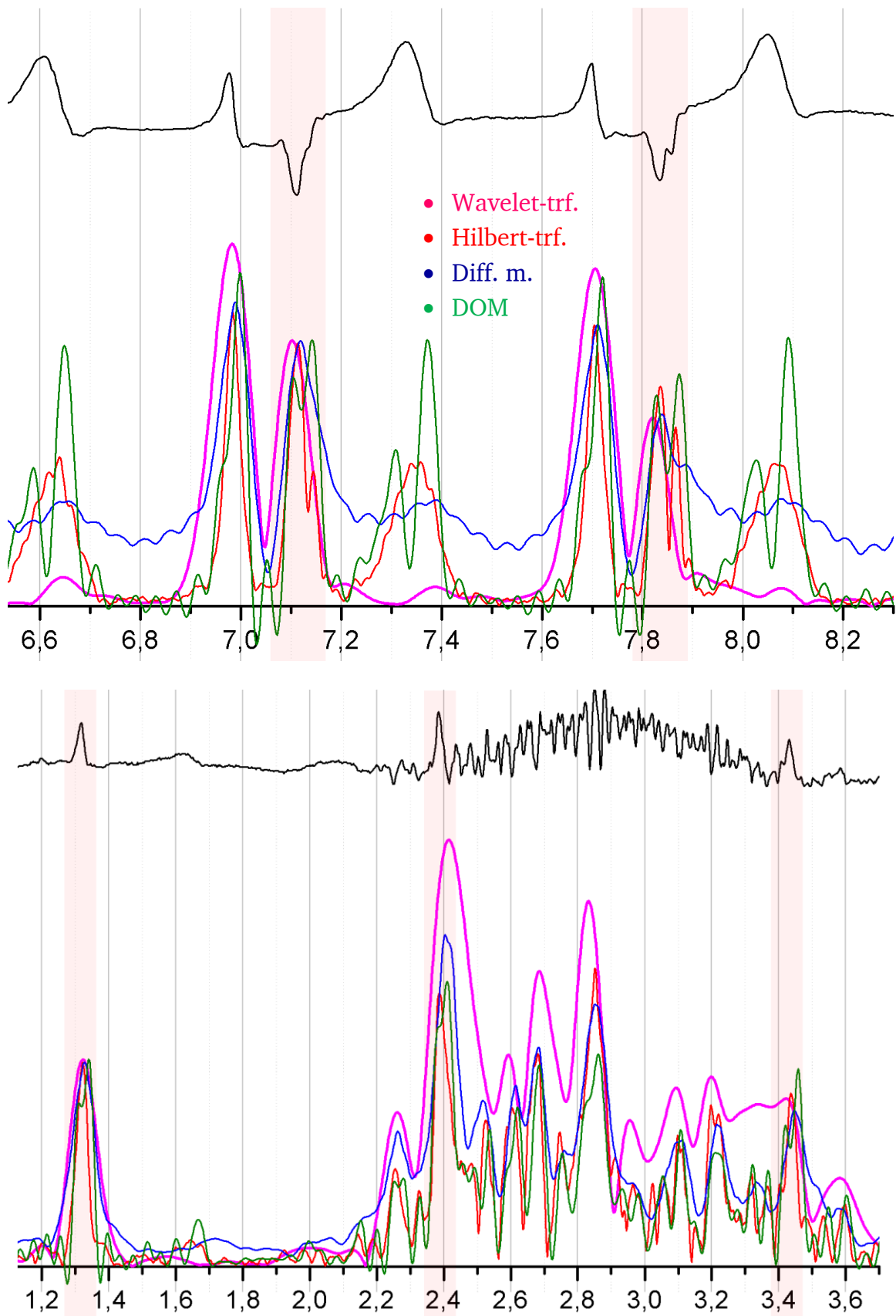
Zajos jel és potenciálugrás transzformáltjai (18. ábra.)

IV.



Kiterjedtebb QRS-ek transzformáltjai (19. ábra.)

V.



Erőteljes P-hullámok és lokális zaj transzformáltjai (20. ábra.)